

Archivos Argentinos de Oftalmología

N° 3 - Febrero, 2015



Relato Anual 2013
Estado actual de las queratoplastias





UNA NUEVA MIRADA EN OFTALMOLOGÍA.



LA TERAPIA INMEDIATA DA MEJORES RESULTADOS EN MAVC QUE EL GRUPO QUE RECIBIÓ INYECCIÓN SIMULADA LOS PRIMEROS 6 MESES⁽¹⁾.



COPERNICUS Y GALILEO INCLUYERON PACIENTES ISQUÉMICOS Y NO ISQUÉMICOS A DIFERENCIA DE OTROS ESTUDIOS^(1, 2, 3).



COPERNICUS Y GALILEO DEMOSTRARON EFECTIVIDAD EN PACIENTES SIN PREVIO TRATAMIENTO, LOGRANDO MEJORES RESULTADOS EN EL PROCESO^(1, 2, 3).

LOS PACIENTES TRATADOS CON EYLIA REQUIRIERON UNA MEDIA < A 3 INYECCIONES EN UNA FASE DE DOSIFICACIÓN EXTENDIDA DE 6 MESES^(1, 3).

Este producto ya se encuentra aprobado para DMAE de tipo Húmeda.

EYLIA® (Emapresartán, 10 mg de sulfato de sodio para inyección contiene 40 mg de emapresartán). Cada vial presenta una cantidad suficiente para dar una dosis única de 50 microgramos que contiene 2 mg de emapresartán. Indicación: Tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular (húmeda) y edema macular secundario a obstrucción de la vena central de la retina. Posología y forma de administración. El volumen de inyección de EYLIA® es de 50 microgramos (equivalente a 2 mg de emapresartán). En degeneración macular asociada a la edad (DMAE) se inicia con una inyección mensual durante tres meses consecutivos, seguida por una inyección cada 2 meses. En edema macular secundario a obstrucción de la vena central de la retina el tratamiento se administra mensualmente y de forma continua hasta que los resultados visuales y anatómicos son estables durante tres evaluaciones mensuales. Las inyecciones intravitreas deben realizarse conforme a las directrices aplicables por un médico calificado con experiencia en la administración de inyecciones intravitreas. En general, tanto que garantizar una atención adecuada y segura. Evitando medicaciones tóxicas de amplio espectro (p. ej., penicilina intravitrea). Se recomienda desinfección quirúrgica de las manos, guantes estériles, campos estériles y un flujo laminar estéril. Inmediatamente después de la inyección intravitrea, se las pacientes se debe monitorizar una posible elevación de la presión intraocular. El monitoreo adecuado puede consistir en un control de la perfusión de la cámara del nervio óptico o tonometría. En caso necesario, debe estar disponible un equipo para punción de cámara estéril. Después de la inyección intravitrea se debe limitar a los pacientes para que informen, inmediatamente, sobre cualquier sistema subjetivo de endoftalmía (p. ej., dolor ocular, enrojecimiento ocular, hinchazón, visión borrosa). Cada vial debe utilizarse únicamente para el tratamiento de un único ojo. Después de la inyección, cualquier producto no utilizado debe desecharse. Contraindicaciones: Infección ocular o periorbitaria, inflamación intraocular activa leve. Hipersensibilidad conocida a emapresartán o a alguno de sus componentes. Advertencias y precauciones especiales de empleo. Endoftalmía. Las inyecciones intravitreas, incluyendo las de EYLIA®, se han asociado a endoftalmía. Siempre que se administre EYLIA®, se debe emplear técnica de inyección aséptica adecuada. Se debe instruir a los pacientes para que informen inmediatamente cualquier sistema subjetivo de endoftalmía y deben tratarse adecuadamente. Aumento de la presión intraocular. Se han observado aumentos de la presión intraocular en los 60 minutos siguientes a una inyección intravitrea, incluido EYLIA®. Se ha de tener precaución especial en los pacientes con glaucoma mal controlado. Por lo tanto, en todos los casos se deben realizar un seguimiento y tratamiento adecuados tanto de la presión intraocular como de la perfusión de la cámara del nervio óptico. Cuidado con la capacidad de conducir y utilizar maquinaria. Los pacientes pueden experimentar trastornos visuales temporales después de una inyección intravitrea con EYLIA®, y los exámenes oculares asociados. No deben conducir ni utilizar maquinaria hasta que se haya recuperado completamente la función visual. Eventos adversos. En el caso de degeneración macular asociada a la edad se han observado eventos adversos varios relacionados con el procedimiento de inyección en menos de 1 inyección intravitrea de cada 1000 con EYLIA® o Ranibizumab e incluyen endoftalmía, catarata transitoria y aumento transitorio de la presión intraocular. Los eventos adversos más frecuentes (en al menos el 5% de los pacientes tratados con EYLIA®) fueron hemorragia conjuntival, dolor ocular, catarata, desprendimiento vítreo, neovascularización y aumento de la presión intraocular. Estos reacciones adversas se presentaron con una incidencia similar en el grupo de tratamiento con Ranibizumab. Los datos de seguridad descritos o continuados incluyen todos los sucesos adversos (serios y no serios) con una posibilidad causal de causalidad con el procedimiento de inyección o con el medicamento. Trastornos oculares. Muy frecuentes (>1/10 pacientes): hemorragia conjuntival. Frecuentes (>1/100 a <1/10 pacientes): después del espaldar pigmentario retiniano, desprendimiento del espaldar pigmentario retiniano, catarata, anemia conyugal, aumento de la presión intraocular, vómitos, náuseas, eritema conyugal, desprendimiento vítreo, dolor ocular, dolor en el lugar de la inyección, sensación de carga extraña en los ojos, aumento del lagrimeo, edema palpebral, hemorragia en el lugar de inyección, hipersensibilidad conjuntival. Poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100 pacientes): endoftalmía, desprendimiento retiniano, dolor ocular. Trastornos del sistema inmunológico. Poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100 pacientes): hipersensibilidad. Además, 157 pacientes fueron tratados durante 64 meses en una extensión a largo plazo de los ensayos clínicos de fase 1 y fase 2. El perfil de seguridad fue consistente con lo observado en los ensayos clínicos de fase 2. En relación de edema macular secundaria a obstrucción de la vena central de la retina. En total de 317 pacientes tratados con el sistema con EYLIA® con respecto a la publicación de seguridad en los dos estudios de fase III con una exposición de hasta 100 semanas. Los reacciones adversas graves relacionadas con el procedimiento de la inyección ocurrieron en 3 de 2.728 inyecciones intravitreas con EYLIA® e incluyen endoftalmía catenaria y desprendimiento vítreo. Las reacciones adversas más frecuentes (en al menos 5% de los pacientes tratados con EYLIA®) fueron hemorragia conjuntival, catarata de la presión intraocular, dolor ocular, desprendimiento vítreo, neovascularización, aumento del lagrimeo y hipersensibilidad. Eventos tromboembólicos arteriales (ETA) son eventos adversos potencialmente relacionados con la infusión sistémica del VEIG. Hay un riesgo teórico de eventos tromboembólicos arteriales después del uso intravitreo de estabilizadores del VEIG. En el caso de edema macular secundario a obstrucción de la vena central de la retina la inclusión de las EYA según APTC en los estudios de OVR (COPERNICUS y GALILEO) en la duración del estudio de 76/100 semanas fue de 0,9% (2 de 217) en pacientes tratados con el sistema con EYLIA® en comparación con el 1,4% (2 de 142) en el grupo de pacientes que recibió sólo el tratamiento simulado. Como con todos los productos terapéuticos, hay un potencial de inmunogenicidad con EYLIA®. Inyecciones de una/variación. El vial es de un solo uso. Para la inyección intravitrea se debe usar una aguja hipodérmica de 30 G e 0,5 pulgadas. Precauciones especiales de conservación. Conservar refrigerado (de 2°C a 8°C). No congelar. Conservar el vial en la caja exterior para protegerlo de la luz, la humedad y distribuido por Bayer S.A. Especialidad Médica autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 57.114. Venta bajo receta archivada. CCES 05 y 08. Última revisión: 28. sep. 2014

1-Brown, JM et al. Emapresartán inyección intravitrea para edema macular secundario a obstrucción de la vena central de la retina: resultados a 1 año del estudio fase 3 COPERNICUS. *Arch Ophthalmol* 2013; 131: 420-437. 2-Bayer, U et al. Emapresartán inyección intravitrea para edema macular secundario a obstrucción de la vena central de la retina. Resultados a 6 meses del estudio fase 3 COPERNICUS. *Ophthalmology* 2012; 119: 1024-1032. 3-Kandambethi, JF et al. Emapresartán inyección intravitrea para edema macular secundario a obstrucción de la vena central de la retina. Resultados a 1 año del estudio fase 3 GALILEO. *Ophthalmology* 2014; 121:207-208

 **EYLIA**[®]
(aflibercept solución inyectable)

**NUEVA
INDICACIÓN**



**UN NUEVO AVANCE EN EL TRATAMIENTO DEL
EDEMA MACULAR SECUNDARIO A LA OCLUSIÓN DE LA VENA
CENTRAL DE LA RETINA.**

Archivos Argentinos de Oftalmología N° 3 Febrero, 2015

Director: Dr. Enrique Malbrán (h)

Editor: Dr. Patricio Schlottmann

Consejo Editor Nacional

Dr. Martín Charles

Dr. Leonardo D' Alessandro

Dr. Martín Devoto

Dr. Nicolás Fernández Meijide

Dra. Sandra Ferreira

Dr. Pablo Javier Franco

Dr. Fernando Fuentes Bonthoux

Dr. Jeremías Galletti

Dr. Rosana Gerometta

Dr. Tomás M. Grippo

Dr. Fabián Lerner

Dr. José Domingo Luna Pinto

Dr. Fernando Prieto Díaz

Dra. Ruth Rosenstein

Dr. Roger Zaldívar

Consejo Editor Latinoamericano

Dr. André Gomes. Brasil

Dr. Juan Gonzalo Sánchez. Colombia

Dr. Eugenio Maúl (h). Chile

Dr. Virgilio Morales Cantón. México

Dr. Augusto Paranhos. Brasil

Colaboradores Internacionales

Dr. Tin Aung. Singapur

Dr. José Manuel Benítez del Castillo. España

Dr. Julián García Feijóo. España

Dr. José Manuel Larrosa. España

Dr. José María Martínez de la Casa. España

Dr. Felipe Medeiros. EEUU

Dr. Michel Michaelides. Reino Unido

Dr. Luis Pablo. España

Dr. Ramin Tadayoni. Francia

Dr. Tien Yin Wong. Singapur

Comité Ejecutivo SAO (2013-2014)

Presidente: Dr. S. Fabián Lerner

Vicepresidente: Dr. Enrique Malbrán (h)

Secretario: Dr. Andrés Bastián

Tesorero: Dr. Alejandro Coussio

Secretario de Actas: Dr. Fernando Pellegrino

Vocales: Dres. Nicolás Fernández Meijide
y Guillermo Fridrich

ISSN: 2362-4736

Las reglas para publicar en **Archivos Argentinos de Oftalmología** están disponibles en www.sao.org.ar. Esta publicación es propiedad de la Sociedad Argentina de Oftalmología. Propiedad Intelectual N° 5208155

Viamonte 1465 Piso 7º
Te.: (54 11) 4373-8826/27

Imprenta:

Talleres Gráficos Pagani

Domicilio: Tte. Gral. Donato Alvarez 1418/20 CABA

Producción:

Agustina Matienzo | contacto@sao.org.ar

Diseño:

Di | Branding y Comunicación | info@di-bc.com.ar

SUMARIO

1. Editorial | Pag. 5

2. Artículo de interés 1

Relato Anual 2013 | Estado actual de las queratoplastias | Pag. 7

3. Premio SAO Curso Anual 2012

Efecto protector del azul de metileno en la Retinopatía del Prematuro experimental | Pag. 33

4. Artículo de Interés 2

Nomenclatura actual en la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) de polo posterior | Pag. 41

5. Iconografía

Retinopatía Solar | Pag. 50

6. Revisión Sistemática

Tratamiento de Toxoplasmosis Ocular | Pag. 52

7. Actualización

Tratamiento Actual de la Degeneración Macular Exudativa | Pag. 57

Queridos colegas:

Este es el último editorial que escribo en calidad de Presidente de la SAO, dado que finaliza nuestra gestión al frente de la actual comisión directiva.

Uno de los objetivos importantes que nos planteamos al asumir fue volver con “Archivos”. Este desafío es hoy una realidad. Con un nuevo nombre, equipo de producción, diseño, y comité editorial, Archivos Argentinos de Oftalmología es una fuente de información y comunicación del médico oftalmólogo en nuestro país y en otros países de habla hispana.

Este número, el tercero desde su relanzamiento, presenta varios artículos de sumo interés para el colega en formación y el ya formado. La SAO vuelve a publicar el “Relato Anual”. Elegido por los socios, el Relato Anual constituye un importante hito en la carrera de un oftalmólogo en nuestro país. El Relato Anual 2013, “Estado actual de las queratoplastias” presenta una actualización sobre las indicaciones, técnicas y resultados de estos procedimientos. Publicamos también el Premio Poen 2012, resaltando la investigación básica en visión y oftalmología. Este último año hemos tenido un record en cantidad de trabajos presentados a nuestros premios, lo que es congruente con nuestra política del estímulo a la excelencia profesional, científica y académica. Los otros dos artículos de interés, “Nomenclatura actual en la tomografía de coherencia óptica (OCT) de polo posterior” y “Tratamiento actual de la degeneración macular exudativa” abordan temas importantes y cotidianos para nuestra práctica profesional. La iconografía ilustra una condición poco común. Finalmente, continuamos con la publicación de revisiones sistemáticas, en este caso, sobre el tratamiento de la toxoplasmosis ocular.

Mi agradecimiento a todos los que participaron en la concreción de este proyecto y a los que aportaron ideas y esfuerzos para mejorarlo. Gracias especiales al Dr. Patricio Schlottmann, quien aceptó el desafío de ser el editor de la revista cuando aún era solamente una idea, aportando su experiencia y su trabajo.

Estoy seguro que la nueva comisión directiva continuará esta tarea para bien de la comunidad oftalmológica y también de nuestros pacientes.

Dr. S. Fabián Lerner

Presidente | Período 2013 - 2014

SAO - Sociedad Argentina de Oftalmología



Estimados Colegas:

Me da mucho gusto presentarles la nueva Comisión Directiva del período 2015-2016 integrada por los Dres. Ramón Galmarini, Arturo Alezzandrini, Marcelo Zas, Eduardo Jorge Premoli, Nicolás Charles, Laura Lorenzo, Nicolás Fernández Meijide y Hugo Scarfone: Juntos trabajaremos y haremos foco en la importancia de nuestra representatividad institucional con dimensión nacional.

Durante los últimos períodos institucionales nuestra entidad asoció cada vez más oftalmólogos provenientes de las distintas regiones del país.

Este hecho no sólo implica ampliar geográficamente la base de socios y su número, sino también dar un salto cualitativo en la calidad de la representación. Incorporamos una creciente dimensión federal a la gestión y a la generación de propuestas y acciones en favor del mejoramiento de nuestra especialidad. Creemos que éste es un aspecto central en las organizaciones representativas de actividades con alto valor social como es, en nuestro caso, la Salud.

Esa misma necesidad de fortalecer la mirada federal sobre la problemática sectorial nos lleva a participar activamente de un ámbito institucional de debates y consensos, cuyo objetivo fundamental es la articulación de criterios comunes en toda la especialidad.

Esta integración federal del sistema además deberá facilitar y fortalecer el desarrollo de las estrategias de la Atención Primaria de la Salud.

"Archivos Argentinos de Oftalmología" refleja esto anteriormente mencionado: Nuestra revista, la revista de la SAO - presente desde Marzo de 1925 - siendo la más antigua en el país en nuestra especialidad.

Gracias por el pasado, festejemos el presente, miremos con alegría y esperanza el futuro de la SAO.

Dr. Alejandro Daniel Coussio
Presidente | Período 2015 - 2016
SAO - Sociedad Argentina de Oftalmología



Estado actual de las queratoplastias

Autor: Dr. Nicolás Fernández Meijide

Co-relatores: Dra. Adriana Lotfi, Prof. Dr. Pablo Chiaradía, Dr. Juan O. Croxatto

Desde que Zirm publicara su primer caso en 1906, en el último siglo la queratoplastia penetrante (PK, por sus siglas en inglés) ha sido el *gold standard* en el trasplante de córnea. En nuestro país, fueron Manes y Malbrán quienes difundieron la técnica años más tarde. Actualmente, una variedad de técnicas reemplazan en forma creciente al PK.

Queratoplastia penetrante

Si bien es una técnica probada, efectiva y con buenos resultados, tiene una serie de limitaciones que debemos tener en cuenta como las complicaciones intra y postquirúrgicas, la lenta recuperación y, a nuestro entender, las tres limitaciones principales: el astigmatismo, la sobrevida a largo plazo, y el riesgo de hemorragia expulsiva.

Astigmatismo. La mayoría de series independientemente de la sutura utilizada muestran que, luego de removidas todas las suturas, la media es de 4 a 5 Dioptrías.

Sobrevida a largo plazo. Sin ninguna duda, uno de los

principales problemas del PK es la sobrevida a mediano y largo plazo, que se ve afectada principalmente por el agotamiento endotelial, el rechazo inmunológico, o una combinación de ambas.

En el trabajo de Bourne y Patell los conteos iniciales se reducen a menos del 30% a 15 años. En la Figura 1 vemos como en el preoperatorio la densidad era de cerca de 3000 cel/mm² y a los 15 años de alrededor de 800 cel/mm².

Esto no quiere decir inexorablemente que estas córneas se van a descompensar pero, sí nos hizo buscar mejores donantes basándonos en la edad joven del mismo, tiempos de preservación cortos, y el alto conteo endotelial.

Sin embargo, la evidencia actual no acompaña del todo esta creencia tan arraigada, ya que por ejemplo el *Cornea Donor Study* y un estudio auxiliar de microscopía especular encontraron que la sobrevida a 5 años fue igual para donantes de menos de 66 años y de entre 66 y 75 años, en un estudio de 1.090 injertos de riesgo moderado^(2,3).

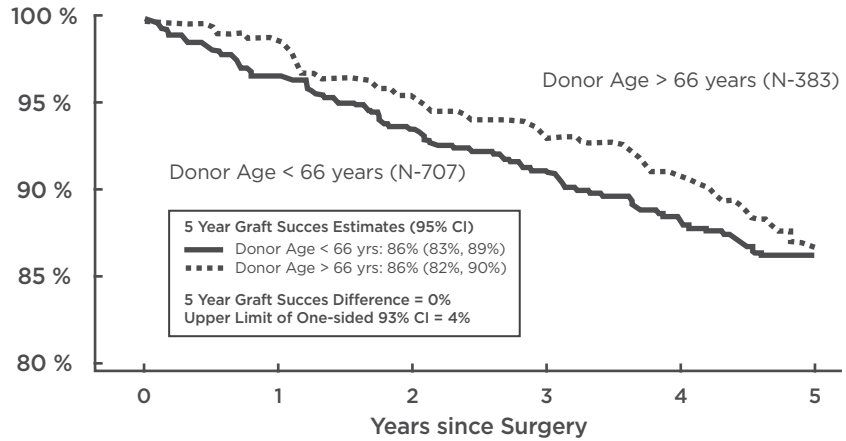
Así una conclusión del estudio fue que córneas de donantes de hasta 75 años son aptas para trasplante (Figura 2).

Figura 1. Corneal Endothelium and Thickness for All Eyes After Penetrating Keratoplasty²

Examination Time	No. of Eyes	Endothelial Cell Density, Cells/mm	Endothelial Cell Loss. %	Coefficient of Variation of Cell Area	Hexagonal Cells. %	Central Corneal Thickness, mm
Preoperative						
Postoperative	393 ^b	2973 (550)	NA	0.26 (0.06)	68 (11)	ND
2 mo	355	2467 (675)	17 (19)	0.25 (0.06)	60 (10)	0.54 (0.05)
1 y	328 ^c	1958 (718)	34 (22)	0.26 (0.06)	62 (9)	0.54 (0.05)
3 y	231	1376 (586)	53 (19)	0.26 (0.07)	64 (11)	0.56 (0.05)
5 y	187	1191 (523)	59 (17)	0.29 (0.09)	61 (13)	0.57 (0.05)
10 y	119	960 (470)	67 (17)	0.33 (0.11)	56 (12)	0.58 (0.06)
15 y	67	872 (348)	71 (12)	0.34 (0.10)	56 (11)	0.59 (0.06)
20 y	41	798 (232)	74 (9)	0.33 (0.10)	52 (10)	0.59 (0.06)

Figura 2. Esquema en dónde se observa que las córneas de donantes de hasta 75 años son aptas para trasplante.

Success Probability



Donor Age < 66 years

# at risk at beginning of interval	707	664	620	580	542
# graft failures during interval	22 (3)	20 (3)	15 (8)	18 (8)	15 (10)

Donor Age > 66 years

# at risk at beginning of interval	383	360	326	299	280
# graft failures during interval	5 (0)	10 (4)	8 (3)	7 (3)	15 (6)

Además, el seguimiento de 500 trasplantes - de los cuales fallaron 83 - demostró que el tiempo de preservación y la edad del donante no tienen relación con la falla; el diagnóstico preoperatorio de queratocono es de mejor pronóstico, justamente porque éstos tienen endotelio sano, y que la pérdida de células a 2 meses del injerto es un riesgo en casos de Fuchs pero no en queratocono⁽¹⁻⁴⁾. Por último, Lass⁽⁴⁾ encontró que sólo la pérdida a 6 meses del injerto y no la densidad preoperatoria, es predictor de falla, siendo 6 veces más frecuente cuando el conteo a 6 meses es de 1.700 o menos, que cuando es de 2.500 o más.

Hemorragia expulsiva. Es una complicación poco frecuente pero extremadamente grave, en la que la mayoría de los

casos termina con las posibilidades visuales del paciente. Por todas estas razones, ha habido un renovado interés en el trasplante laminar, tanto en la modalidad anterior para ectasias con endotelio sano, como la posterior o trasplante de endotelio para los edemas con estroma sano.

Trasplantes en Argentina y en otros países. Según datos del INCUCAI (publicados en el sitio oficial SINTRA) en los últimos años se han realizado aproximadamente 1.000 trasplantes por año. En 2012, de 1.074 trasplantes, el 51% fueron por Queratocono, Queratopatía bullosa, o Distrofia de Fuchs. (Figura 3) Así una conclusión del estudio fue que córneas de donantes de hasta 75 años son aptas para trasplante (Figura 2).

De igual manera, en las distintas series publicadas en 2011, estas 3 causas abarcaron entre el 52% y 82% de los trasplantes en distintos países (Figura 4).

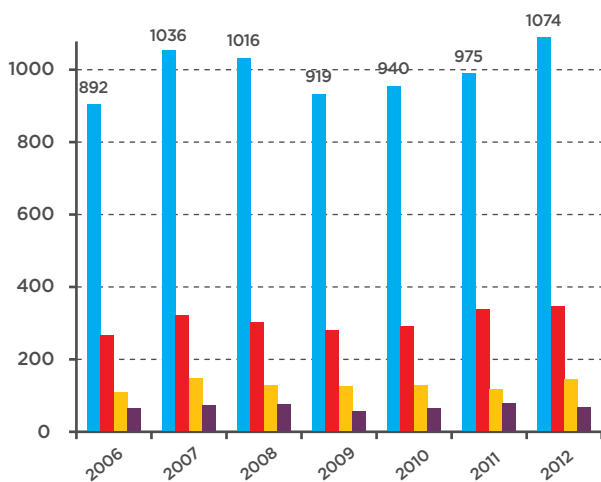


Figura 3. Total de trasplantes y causas más importantes (Fuente Incucaí).

- TOTAL
- QUERATOCONO
- Q. BULLOSA
- DISTROFIA FUCHS

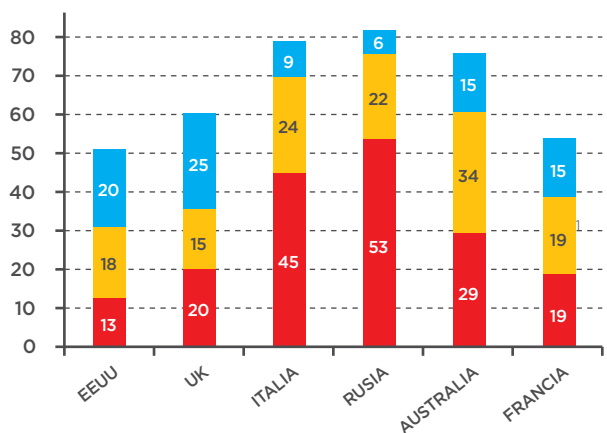


Figura 4. Principales causas de trasplante en diferentes países.

- D. FUCHS
- Q. BULLOSA
- QUERATOCONO

Y, similarmente en el Hospital Italiano en nuestra serie, el 77% de los injertos fue realizado por ectasias o edemas, como vemos en el gráfico y también en la tabla a continuación (Figuras 5 y 6).

Figura 5. Causas de injerto en el Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

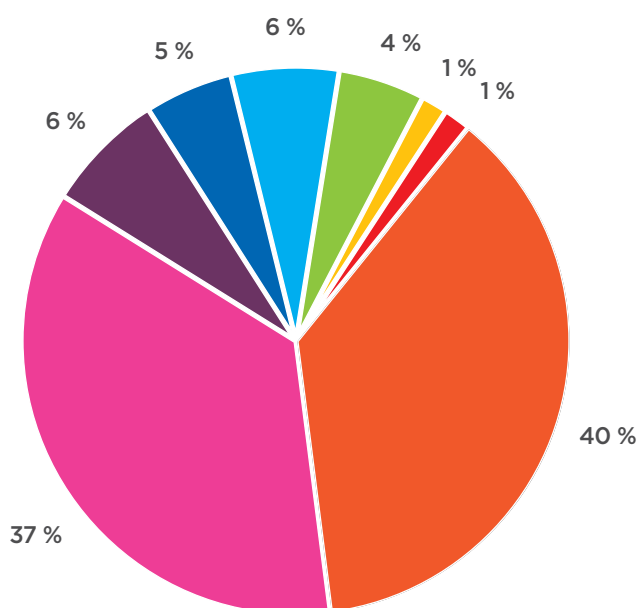
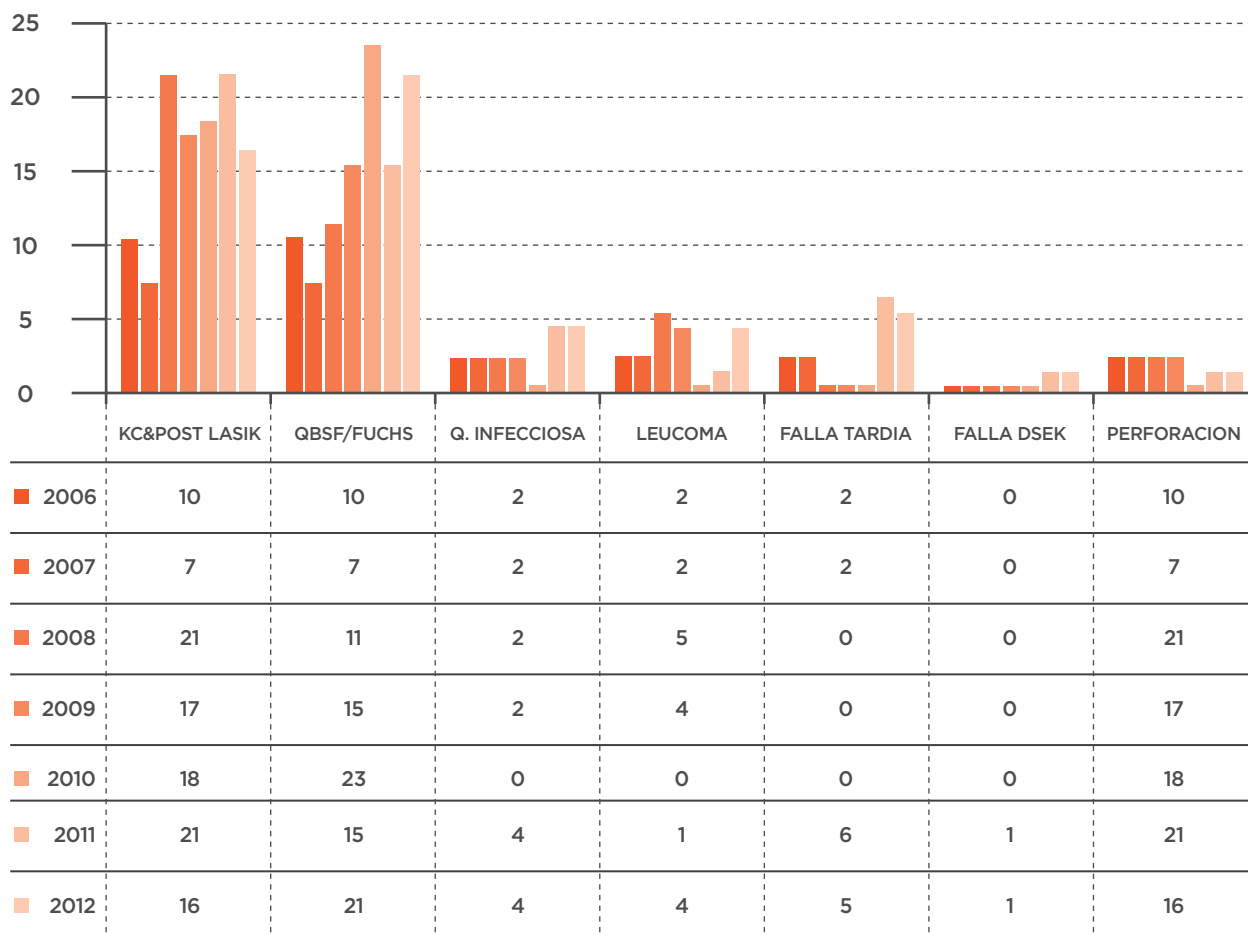


Figura 6. Causas de injerto en el Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

- ECTASIAS/KC
- QBSF/FUCHS
- LEUCOMA
- FALLA TARDIA
- Q. INFECCIOSA
- PERFORACION
- ORAS DISTROFIAS
- FALLA DSEK

La variante laminar del trasplante. Siendo la córnea un tejido que está naturalmente dividido en capas, que son afectadas en forma selectiva en las distintas patologías, la cirugía laminar permite preservar las capas sanas; en el caso del DSEK (*Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty*) preservamos el estroma, en el caso del DALK (*Deep Anterior Lamellar Keratoplasty*), preservamos el endotelio sano. Esto ya fue descrito por muchos autores ⁽⁵⁻⁹⁾ entre los cuales el Dr. Malbrán es uno de los que más difundieron la técnica, en el comienzo de “*peeling off*” y luego las modificaciones con inyección de aire.

Numerosos estudios ⁽⁹⁻¹²⁾ demuestran que el DALK es, al menos, tan efectivo en cuanto a Agudeza visual mejor corregida (AVMC) y preservación endotelial como el PK o mejor.

Por otra parte, el reemplazo del endotelio por la técnica de *Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty* (DSAEK, por sus siglas en inglés) ha demostrado ser igual de efectivo en términos de sobrevida que el PK, con una sobrevida a 5 años en Distrofia de Fuchs de 95% y 93% para DSAEK y PK, respectivamente y en edema pseudofáquico de 76% y 73% para DSAEK y PK, respectivamente. Además, en Estados Unidos donde se realizan más de 40.000 trasplantes de córnea al año, esta modalidad pasó de ocupar sólo el 3% de los injertos en 2005, al 50% en 2012 (Figura 7).

De igual forma, en nuestra práctica, del total de trasplantes realizados en 2008, tuvimos un 17% de trasplante laminar anterior profundo (DALK, por sus siglas en inglés) y no hicimos ningún trasplante

endotelial, mientras que en 2012, el 33% fueron DALK y el 47% fueron DSAEK.

Como toda nueva técnica quirúrgica, también tiene sus desventajas que, en general, tienen que ver principalmente con la curva de aprendizaje y la falta de un adecuado entrenamiento con un cirujano y equipo experimentados; y en algunos casos con el acceso a la tecnología.

Domestic Surgery Use	2012	2011	2010	2009	2008	2007	2006	2005
Penetrating Keratoplasty	21,422	21,620	21,970	23,269	32,524	34,806	37,776	42,063
Endothelial Keratoplasty	23,049	21,555	19,159	18,221	17,468	14,159	6,027	1,398
Anterior Lamellar Keratoplasty	883	932	1,041	774	1,072	950	806	641
Keratolimabl Allograft	80	69	130	120	173	207	138	175

Figura 7. Modalidades de injertos en USA.

Injertos Laminares Profundos, realizados con la Técnica de la Gran Burbuja (*Big Bubble*).

Dr. Pablo Chiaradía
 Doctor en Medicina
 Profesor Titular de la Cátedra de Oftalmología, UBA.
 Jefe del Servicio de Oftalmología, Hospital de Clínicas.
 UBA

Reseña Histórica

El concepto de crear una disección lamelar en la córnea, dejando la membrana de Descemet, fue postulado por primera vez en 1830 por Von Walter⁽¹³⁾. Durante el siglo XIX y la primera parte del XX, Von Piel, Dür, De Wecker, Füchs, Filatov y Paufigue desarrollaron sus propias técnicas de injertos lamelares⁽¹⁴⁾.

Durante 1972, Malbrán y Stefani⁽¹⁵⁾ describen su Técnica de "*Peeling off*" con la cual separaban el estroma de la Descemet centralmente. El Dr. Enrique S. Malbrán sugirió una técnica en la cual hay una combinación de disección pre-membrana de Descemet en la periferia y centralmente un *peeling off* de la membrana de Descemet. Esta técnica es seguida en el mundo por numerosos cirujanos, como una técnica segura, reproducible y cómoda. En 1984, Archila describió una nueva técnica de inyección intraestromal de aire, para facilitar la disección lamelar de córnea⁽¹⁶⁾.

La hidrodelaaminación de la membrana de Descemet fue descrita por Sugita y Kondo⁽¹⁷⁾ en 1997.

Melles⁽¹⁸⁻¹⁹⁾ describió en 1999 un método de ayuda para disecar planos profundos en córnea, en el cual al inyectar aire en cámara anterior puede observarse la membrana de Descemet.

La ocasional inyección de aire en el estroma corneal hizo que Anwar⁽²⁰⁾ desarrollara la técnica de la gran burbuja (*Big Bubble*).

Esta técnica tiene la ventaja de dejar la membrana de Descemet libre del estroma, en una córnea que al remover todo su tejido patológico, restaurará su curvatura y transparencia corneal. Es una técnica reproducible, con un buen índice de seguridad.

En 2002, Anwar y Teichmann⁽²¹⁻²²⁾ publicaron la técnica de la gran burbuja (*Big Bubble*), la cual posibilita la separación de la membrana de Descemet al disecar por medio de aire el estroma profundo.

La queratoplastia lamelar anterior profunda, del inglés *deep anterior lamellar keratoplasty* (DALK), deja estroma remanente en el lecho receptor.

Dejar muy poco estroma al disecar, en planos cercanos a la membrana de Descemet, posibilita una muy buena calidad visual, es una técnica muy reproducible y mantiene las ventajas de proveer más fuerza de tensión por parte del estroma receptor.

Indicaciones

La Técnica del *Big-Bubble* se indica en todos los casos en los cuales el endotelio es normal, por lo cual la patología de córnea puede involucrar hasta lo más profundo del estroma⁽²²⁾.

Es decir, puede indicarse esta técnica no sólo en el Queratocono y otras ectasias, sino además es muy útil en distrofias y degeneraciones del estroma, cicatrices corneales profundas, adelgazamientos corneales (autoinmunes, neurotróficos o infecciosos), adelgazamientos corneales periféricos (Degeneración Marginal de Terrien, Úlcera de Mooren y otras enfermedades autoinmunes)⁽²³⁾.

Es también adecuada la indicación de este procedimiento en patología de la superficie ocular, como en los quemados con álcalis, quemados con ácidos, en el Síndrome de Ehler-Danlos y en el Síndrome de Stevens-Johnson. También resuelve situaciones post-excisión de pterigions, tumores córneoconjuntivales, quistes dermoides.

Ante pacientes con patología de superficie severa, los injertos de córnea acompañados de injertos de limbo previo mejoran la viabilidad del trasplante, si se compara con los injertos penetrantes⁽²⁴⁾.

Técnica

Tras marcar el centro del eje óptico, procedemos a trepanar, entre un 60 y un 80% del espesor de la córnea. Para lo cual es muy útil realizar paquimetrías intraquirúrgicas.

Luego se inserta una aguja 27 G o 30 G con el bisel hacia abajo⁽²⁵⁾. Debe introducirse la aguja con lentitud, cerciorándose que la aguja se encuentre en el estroma, para evitar perforaciones. La punta de la aguja debe llegar hasta la zona paracentral de la córnea.

En la Figura 8, se muestra hasta dónde debe llegar la aguja para obtener una inyección de aire eficiente, sosteniendo la córnea parcialmente trepanada con una pinza 0,12.

Se inyecta el aire a 3 o 4 mm. del borde de entrada, obteniéndose una imagen en disco blanca semiopaca. La burbuja ha disecado al estroma, separándolo de la membrana de Descemet. En la Figura 9 se muestra el momento en el cual el aire es inyectado.

La burbuja suele extenderse más allá de la córnea, generando un enfisema de la conjuntiva ⁽²⁶⁾.

El procedimiento podrá repetirse en todas las zonas donde la córnea permanezca clara. Sino se está seguro de haber producido una burbuja, deberá efectuarse una queratectomía, aunque sea superficial, y luego reinyectar aire hasta cerciorarse de que se ha formado la burbuja ^(27,29).

También es posible inyectar una burbuja en la cámara anterior, antes de efectuar la disección del estroma con aire, como describí antes. Esta maniobra facilita la observación de la desinserción de la membrana de Descemet ⁽³⁰⁾.

Luego se efectúa una punción de la cámara anterior para reducir la presión dentro del ojo.

Algunos preconizan la punción de la cámara anterior antes de realizar la inyección del aire, con el fin de facilitar la formación de la gran burbuja. Esto se debería a que el líquido de la cámara anterior no es compresible pero sí el aire, por lo cual la reducción de la cantidad de líquido en la cámara anterior facilita la expansión de la burbuja.

La queratectomía, como se muestra en la Figura 10, se debe realizar con un cuchillito tipo crescent.

Luego se efectúa la disección del tejido, dejando tejido sobre la burbuja.

En la maniobra del destechamiento con un cortante se incide para cortar el techo del estroma que protege a la burbuja. El aire sale abruptamente.

Este es el plano donde luego se coloca una espátula de punta roma para así continuar la disección en el espacio anterior a la membrana de Descemet. Cuando se ha dejado una muy fina capa de tejido, la pupila y el iris se ven con claridad. En la Figura 11 se observa como la espátula de Barraquer es introducida para encontrar el plano profundo de disección, con un cuchillito de 15 grados se raspa para disecar el estroma existente sobre la espátula roma y en la Figura 12 se observa un paso más avanzado de la misma cirugía en la cual hay un área de Descemet ya libre de tejido estromal, obsérvese el



Figura 8. Se observa hasta dónde debe llegar la aguja para obtener una inyección de aire eficiente, la córnea es sostenida parcialmente trepanada con una pinza 0,12.



Figura 9. Inyección de aire.



Figura 10. Realización de queratectomía con cuchillito tipo crescent.



Figura 11. Se observa la espátula de Barraquer introducida para encontrar el plano profundo de disección y, con un cuchillito de 15º, se raspa para disecar el estroma existente sobre la espátula roma.



Figura 12. Se observa área de Descemet libre de tejido estromal, con el brillo que produce la membrana de "Descemet desnuda".

brillo que produce la membrana de “Descemet desnuda”.

Una vez encontrado el plano con la espátula, puede usarse una tijera delicada de extremo romo para cortar el estroma por encima de la membrana de Descemet, tal como puede observarse en la Figura 13, estas maniobras aceleran los tiempos de la cirugía.

La córnea donante se coloca en un block de teflón y se efectúa la trepanación del diámetro más adecuado. El endotelio se retirará, después de su tinción con azul tripán (para facilitar su visualización) con una esponja, como se ve en la Figura 14. El endotelio también podrá despegarse, usando una pinza 0,12 haciendo un maniobra de despegue desde el borde.

Una vez realizada la disección del estroma, se colocará el botón donante, al que previamente se le retiró el endotelio, como se muestra en la Figura 15.

En la Figura 16 se muestra al botón donante ya emplazado y habiéndose efectuado los 4 primeros puntos de sutura, considerando simetrías, como en cualquier queratoplastia.

A modo de repaso, en el siguiente esquema se grafican los diferentes pasos del injerto de córnea con la técnica del *Big Bubble*:

En el esquema 1 tras trepanar, se coloca la aguja con el bisel hacia abajo.

En el esquema 2 se inyecta aire progresivamente: Se prosigue inyectando aire, hasta lograr la disección de la membrana de Descemet, formándose la “gran burbuja” lo cual se grafica en el esquema 3.

En el esquema 4 se ha colocado la córnea donante, habiéndole quitado previamente el endotelio.

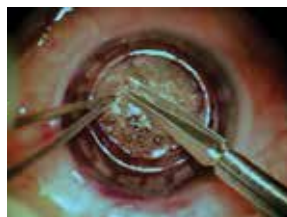


Figura 13. Uso de tijera delicada de extremo romo para cortar el estroma por encima de la membrana de Descemet.



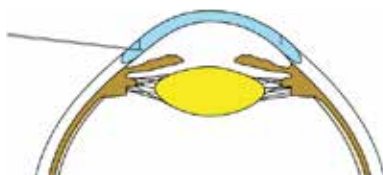
Figura 14. Uso de esponja para retirar el endotelio previamente teñido con azul tripán.



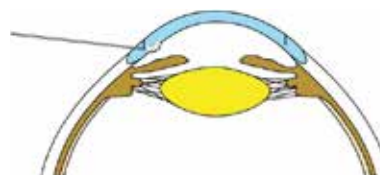
Figura 15. Colocación del botón donante.



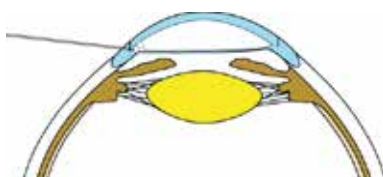
Figura 16. Colocación del botón donante con primeras 4 suturas simétricas.



Esquema 1. Luego de la trepanación, se coloca la aguja con el bisel hacia abajo.



Esquema 2. Inyección progresiva de aire.



Esquema 3. Formación de la “gran burbuja”.



Esquema 4. Colocación de la córnea donante, habiéndole quitado previamente el endotelio.

Complicaciones Posoperatorias

Doble cámara: Puede deberse a microperforaciones o a suturas que han atravesado la córnea receptora, creando un canal para que el humor acuoso se filtre. Esta situación algunos autores la han reportado con una incidencia de hasta un 30%⁽²⁹⁾.

Habitualmente, esta situación se supera espontáneamente, si esto no ocurriera podrá inyectarse en cámara anterior aire o SF6 (gas isoexpandible). Algunos cirujanos efectúan estas maniobras en la lámpara de hendidura.

Si no se resuelve la cámara anterior doble, puede producirse una cicatrización no deseada (haze) en la interfase y comprometer el resultado óptico del injerto.

Pliegues y arrugamientos: Éstos pueden encontrarse en la entrecara debido a compresión en la interfase, secundaria a disparidad entre la superficie posterior y la córnea donante.

A veces los pliegues o las arrugas son inducidas por suturas. Habitualmente desaparecen, excepcionalmente comprometen el eje visual, en cuyo caso se recomienda quitar las suturas que generen pliegues y reemplazar las mismas de modo tal que no se efecte el eje visual.

Rechazos epiteliales, subepiteliales y estromales:

Los rechazos pueden ocurrir en las diferentes capas que forman la córnea.

Los epiteliales generan edema a ese nivel, con pérdida de transparencia, generando líneas superficiales.

Los subepiteliales son infiltrados similares a los de una queratitis viral.

Ambas situaciones clínicas se resuelven aumentando la frecuencia de instilación de corticoides.

El rechazo estromal, en cambio se acompaña de edema estromal e incluso vascularización. Esta situación clínica puede hacer peligrar la sobrevida del injerto. Se recomienda tratamiento agresivo con esteroides sistémicos y tópicos.

Manejo Posoperatorio

Medicaciones: Habitualmente, se administran tópicamente antibióticos de amplio espectro, corticoides y lubricantes. Estos últimos mejoran la

superficie evitando epitelopatías propias de la sutura ajustada.

Si el injerto fue realizado por un herpes, el paciente debe recibir antivirales tópicos y por vía oral al menos por tres meses después de la cirugía.

Sutura: Algunos quitan puntos tempranamente; a los nueve meses. Otros autores prefieren esperar más allá de un año para evitar el astigmatismo elevado o las dehiscencias de herida. La mayoría empieza a retirar puntos al observar un anillo fibroso en la interfase donante receptor, lo cual se correlaciona con una herida consolidada y estable.

La pérdida de células endoteliales en los injertos lamelares es significativamente menor que en los injertos penetrantes⁽³¹⁻³²⁾.

Como mencionamos antes, estos injertos pueden también sufrir reacciones de hipersensibilidad que produzcan rechazo, pero la ventaja es que no son del tipo más grave, el endotelial⁽³³⁻³⁴⁾.

Debe considerarse el efectuar la técnica de *big bubble* cuando debamos hacer un injerto de córnea en caliente⁽³⁵⁾ por una infección corneal. Sólo se indicará esta técnica cuando la córnea no está perforada. La única desventaja de esta técnica ante una infección es que la erradicación del tejido infectado puede no ser completa, ocurriendo la recidiva de la infección en el tejido transplantado. Pero la gran ventaja de este procedimiento es, obviamente, el mantenimiento del endotelio del receptor y el menor riesgo de sufrir un endoftalmitis secundaria, debido a que se evita el ingreso intraquirúrgico a la cámara anterior.

Esta técnica ofrece ventajas significativas respecto a la queratoplastia penetrante como: mayor celeridad en la recuperación, menor compromiso biomecánico de la córnea (se mantiene el soporte que brinda el propio endotelio del paciente), menos astigmatismo pos-operatorio, mejor índice de sobrevida del injerto, menos rechazos.

La calidad visual final es comparable en la queratoplastia penetrante con los injertos realizados con la técnica del *big bubble*.

Diferentes autores publicaron que el resultado visual de las queratoplastias penetrantes era mejor que el de los lamelares profundos. Trabajos más recientes han demostrado resultados visuales comparables entre penetrantes y lamelares profundos^(36,38-40).

Injertos de córnea con láser de femtosegundo

Dra. Adriana L. Lotfi – Dr. Juan Carlos Grandin
Departamento de córnea. Instituto Zaldivar de Mendoza

Introducción

Desde las primeras publicaciones sobre injerto de córnea, se han descrito distintos problemas ópticos ocasionados por las técnicas de trepanación corneal y la colocación de la sutura. Durante muchos años, distintos cirujanos, intentaron realizar un bisel en la interfase donante receptor para mejorar el cierre de la herida; ya que con las suturas usadas en ese momento, seda 8-0, había dificultad en lograr una buena posición. Desde el año 1921, se describen los primeros intentos de injerto corneal escalonado. En el año 1950, Castroviejo intentó realizar un bisel en la interfase donante receptor. Luego, en el año 1964 Barraquer describe un PKP (Injerto corneal penetrante por sus siglas en inglés) tipo hongo. Con el advenimiento de la sutura de mononylon 10-0, mejoró la cicatrización corneal, se logró que la fuerza tensil de la sutura perdure por meses y que se pudieran enterrar los puntos, con lo cual se desestimaron los injertos escalonados; ya que eran muy dificultosos tanto la curva de

aprendizaje y el procedimiento eran muy largos y el trauma tisular enorme. En el año 2003, Bussin describe un PKP tipo sombrero de copa, volviendo a hacer un intento de disminuir el astigmatismo corneal postquirúrgico.

Comienzos del Láser de Femtosegundo

El concepto de cambiar la forma de la trepanación convencional existía, lo que faltaba era la herramienta para reproducirlo.

En abril del 2000, se lanza el primer prototipo de Láser de femtosegundo (*Intralase*) y, sucesivamente, aparecen distintas generaciones de láseres que van disminuyendo el tiempo de corte a través de mejoras en los *software*. La generación 4 (60KHz) aparece en marzo de 2006, llegando a cortar un flap en 20 a 28 segundos. La última generación 5 (150 KHz) es presentada en 2009 con un tiempo estimado de corte de flap de 8 segundos⁽⁴¹⁾.

El desarrollo tecnológico del láser de femtosegundo ha permitido grandes avances en el campo de la queratoplastia. A través de numerosos pulsos adyacentes creando una fotodisrupción y a una velocidad supersónica, ha permitido cortar el tejido corneal con una precisión inigualable.



Esquema 5. A través de numerosos pulsos adyacentes se crea una fotodisrupción a una velocidad supersónica.

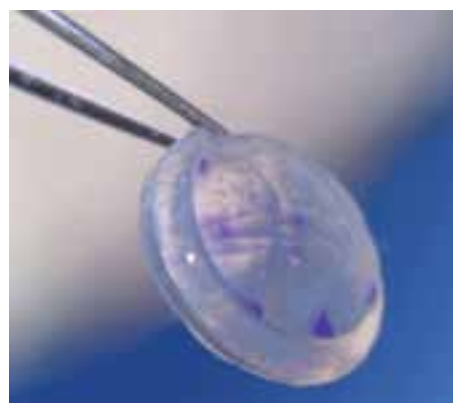


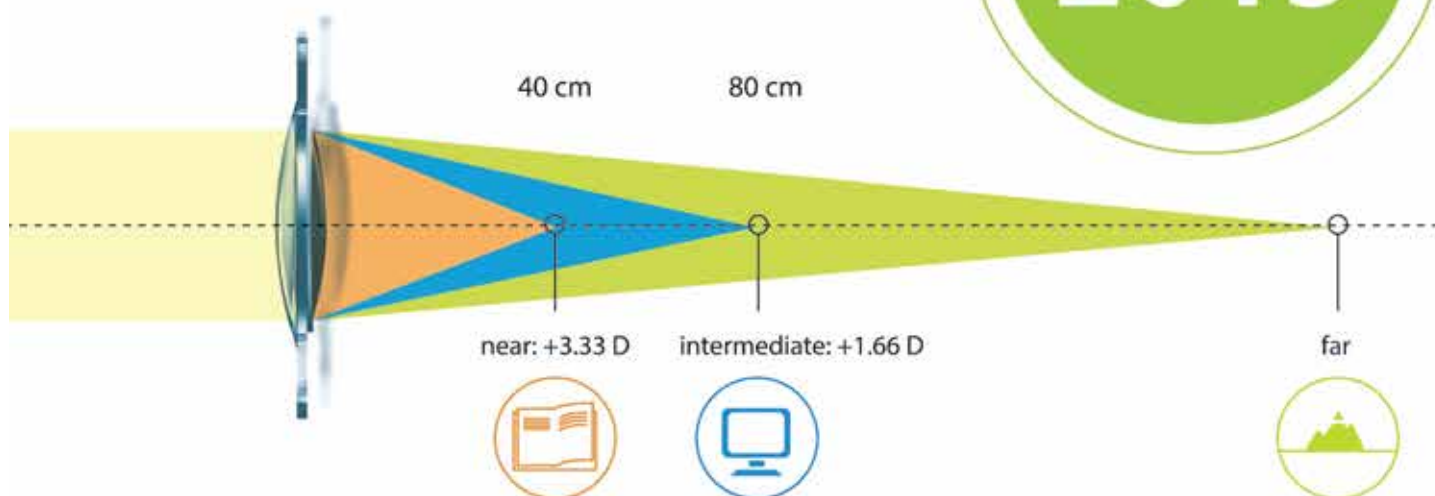
Figura 17. "Perfil del corte con láser de femtosegundo. Córnea donante"

AT LISA tri 839MP

precargada true-MICS

Ahora sus pacientes podrán disfrutar de una visión clara en todas las distancias.

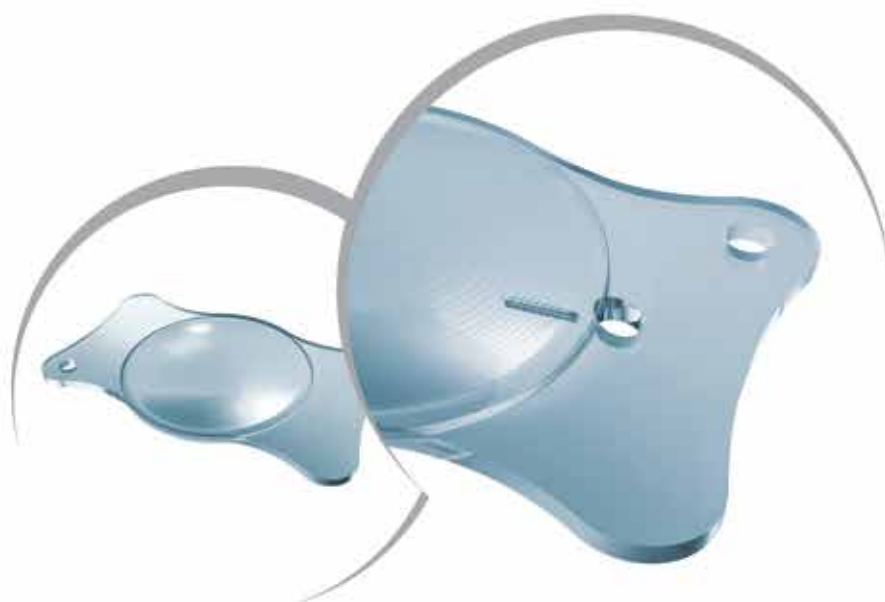
LANZAMIENTOS
2015



Modelo IOL

AT LISA 809 MP
AT LISA tonic 909 MP
AT LISA tri 839 MP
AT LISA tri toric 939 MP
CT ASPHINA 509 MP
AT TORBI 709 MP

Ingresar con tu móvil



Soporte y Servicio
Técnico Especializado.

☎ 011 4545-6661

✉ servicio.tecnico@asta-tec.com

www.asta-tec.com



Business Partner

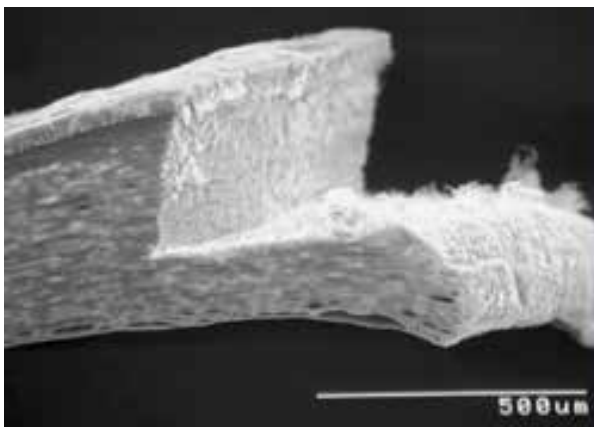


Figura 18. Se observa la profundidad a la que se crea el corte, es el punto en el que se enfría y en el que se focaliza el láser.

Las aplicaciones iniciales de esta tecnología se limitaron a la creación de colgajos en la queratomileusis asistida in situ (LASIK). Nuevos avances en la tecnología de *software* y *hardware* habilitaron los pulsos de láser para rotar en un patrón circular y avanzar de una profundidad a otra, así permitiendo cortes de espesor total de distintas variedades.

Es así que el femtosegundo tiene tres tipos de cortes para el programa de queratoplastia; un corte lamelar, un corte vertical anterior y un corte vertical posterior. De la combinación de estos cortes surgen las distintas variedades de patrones de corte.

Las primeras investigaciones del laboratorio demostraron que las incisiones de queratoplastia penetrante creadas por el láser de femtosegundo en forma de sombrero ("*top hat*"), llevaron a la estabilidad biomecánica de la herida con un aumento de siete veces en la resistencia a la salida y, posiblemente, menos astigmatismo que las heridas de trepanación (PKP) tradicionales.

Posteriores investigaciones en laboratorio y en vivo, usando incisiones con el láser femtosegundo para queratoplastia penetrante, identificaron una gran variedad de cortes mecánicamente estables de otras configuraciones de la herida, incluyendo "*top hat*", "*mushroom*", "*zig-zag*", "*Christmas tree*" y "*Christmas tree invertido*".

Se determina la profundidad del haz de láser a determinadas micras; cada pulso origina una burbuja de microplasma de tejido corneal vaporizado.

Las burbujas de plasma se expanden como un frente de onda y, cuando cada frente de onda pierde energía y velocidad, las ondas acústicas desaparecen y el plasma se enfría tomando la forma de una burbuja. El punto en el que se enfría es la profundidad a la que se crea el corte, es el punto en que se focaliza el láser. (Figura 18)

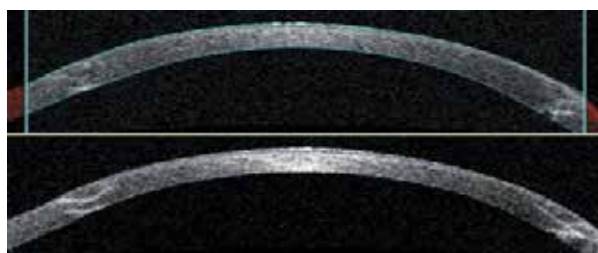
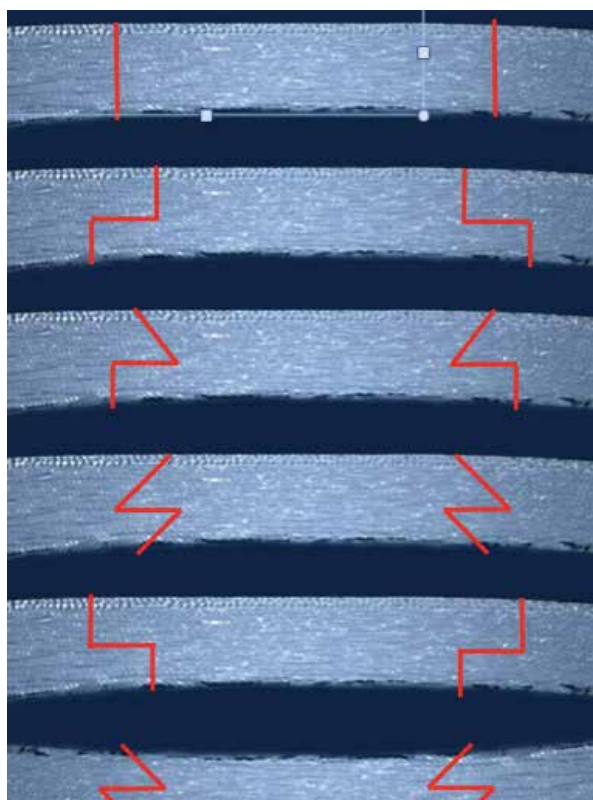


Figura 19. Variedad de cortes mecánicamente estables.



Esquema 6. Variedad de cortes mecánicamente estables con configuraciones de la herida, incluyendo "*top hat*", "*mushroom*", "*zig-zag*", "*Christmas tree*" y "*Christmas tree invertido*".

Ventajas del Femtosegundo con respecto a trépanos de succión manual

Desde el punto de vista de la resistencia mecánica, todas estas configuraciones de las heridas crean una mayor superficie de contacto entre la córnea donante y la receptora para la cicatrización, y son biomecánicamente más estables que la herida vertical tradicional creada por la trepanación *standard*. En la queratoplastia penetrante convencional la **desalineación de la superficie anterior** entre donante y receptor, la **desalineación rotacional**, donde no se distribuye con precisión el tejido, la **excesiva** y la tensión desigual de las suturas y un postoperatorio de curación lenta de las heridas son las principales fuentes de distorsión óptica y limitación de los resultados visuales. Las técnicas de trepanación corneal y de la colocación de la sutura, son considerados el mayor factor en estos problemas ópticos.



El objetivo de las incisiones creadas por el láser de femtosegundo es la creación de una herida de configuración estable y predecible con el objetivo de recuperar la visión más rápidamente y proveer de una calidad óptica superior comparada a la trepanación convencional.

Los resultados iniciales en la queratoplastia penetrante asistida con láser de femtosegundo, muestran una mejor

alineación entre donante y receptor, disminuyendo la distorsión. El encastre perfecto y el mejor sellado de la incisión permite al cirujano usar la tensión suficiente para mantener la herida, reduciendo la distorsión óptica propia de la sutura. Además, la zona de aumento de superficie de estas incisiones conduce a una mejor resistencia a la tracción de la herida, mejorando la seguridad del paciente y permitiendo retirar la sutura precozmente. Los primeros estudios de queratoplastia penetrante asistida con láser de femtosegundo, han mostrado una rápida recuperación visual y astigmatismo comparable o ligeramente menor que la trepanación con cuchilla tradicional.

Los distintos láseres de Femtosegundo

La primera plataforma de femtosegundo para llevar a cabo la totalidad de los cortes de córnea de espesor para PKP fue el *Intralase® FS (IntraLase Femtosecond Laser, AMO, Irvine, CA)*.

La queratoplastia penetrante (PKP) usando el láser de femtosegundo es conocida actualmente como IEK (*Intralase enabled keratoplasty*).

La segunda plataforma de láser de femtosegundo fue FEMTEC (*20/10 Perfect Vision, Heidelberg, Germany*) que también ha creado, posteriormente, heridas de espesor completo estables y resultados visuales a corto plazo con resultados similares a otros estudios de PKP con láser de femtosegundo.



Consideraciones a tener en cuenta en el uso de Láseres de Femtosegundo

Antes de indicar una queratoplastia asistida con láser de femtosegundo se deben seleccionar los pacientes con un criterio adecuado.

Aunque el láser demuestre una excelente penetración en el tejido, incluso con cicatrices densas, la neovascularización periférica severa y las cicatrices son una contraindicación relativa.

Pacientes con cirugías filtrantes de glaucoma previas con ampollas o dispositivos son una contraindicación para el láser de femtosegundo, debido a la imposibilidad de colocar el anillo de succión alrededor del limbo. Por otra parte, los pacientes con fisuras palpebrales muy estrechas deben ser cuidadosamente evaluados antes de la operación para asegurarse de que el anillo de succión se pueda montar y mantener la succión (en estos casos, hemos considerado realizar una cantotomía lateral y, una vez terminado el procedimiento, cierre de la misma).

Prestar especial atención al diámetro corneal, especialmente el vertical, para determinar el tamaño del injerto.

Realizar un mapa paquimétrico ya sea con un tomógrafo de coherencia óptica del segmento anterior (*Visante OCT; Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA*); *Pentacam (Oculus USA, Lynwood, WA)* o ultrasónico, para evaluar la profundidad corneal con precisión y evaluar el patrón de corte que hemos indicado. El consentimiento informado para el paciente es obligatorio.

Las córneas donantes se cortan con el mismo láser de femtosegundo con parámetros preseteados por el cirujano. El tejido corneal donante es montado en una cámara artificial para realizar el corte con el láser. Para realizar el traslado del paciente, desde la sala del láser a la sala de cirugía, se realiza un corte incompleto (*gap* o zona de no corte), manteniendo la integridad ocular.

En el corte tipo hongo, podemos dejar tres tipos de *gap*: **lamelar**, **vertical anterior** y **vertical posterior**. En estudios realizados para medir la resistencia del *gap* en laboratorio en córneas montadas en cámaras artificiales, se comprobó que la resistencia a la presión es mayor en los *gap* verticales que en los *gaps* lamelares. Resistiendo presiones de 735 mmHg en los

gaps verticales y 350 mmHg en los *gaps* lamelares. Cortes de espesor total (sin *gap*) requerían una presión aproximada de 140 mmHg para su presión de explosión.

Es importante tener en cuenta los parámetros específicos que vamos a utilizar con el femtosegundo; tales como el poder, la separación entre los impulsos, inclinación de los tipos de cortes, etc. Todos estos factores afectan la estabilidad de la incisión.

En un estudio clínico, los *gaps* de las heridas lamelares mostraron evidencia de propagación de la herida, mientras que los *gaps* de corte lateral no mostraron propagación de la herida, apoyando la noción de que los *gaps* de corte lateral son preferibles por su seguridad.

Con respecto a la incisión “*zig-zag*”, dejando 70 micras de *gap* o no corte posterior permite la seguridad en el traslado del paciente, la facilidad de finalización del corte en la cámara anterior, así como un contorno liso anterior, manteniendo una configuración muy buena. Un *gap* en el corte lateral anterior requeriría finalización manual con una cuchilla y aumentar la posibilidad de irregularidades en el contorno anterior y las imperfecciones de la oposición-receptor del injerto.

En general, para el corte con láser, se utiliza anestesia tópica, la cual nos permite la colaboración del paciente para asegurar el centrado correcto del corte del lecho receptor.

Existen numerosos patrones que se pueden programar para PKP con femtosegundo, ‘Corte recto,’ ‘*top-hat*’, ‘*seta*’, ‘hongo invertido’, ‘árbol de Navidad’ y ‘*zig-zag*’ son sólo algunos de los patrones más comunes que son programables.

Por ejemplo, durante la incisión de un “*zig-zag*”, los parámetros del láser son un corte lateral posterior que avanza de estroma profundo para estroma anterior en 30 grados hacia la periferia. El corte lateral posterior se cruza con el segundo corte, que es un anillo laminar con una anchura de 0,5 mm. A una profundidad de 320 micras de la superficie corneal anterior. A continuación, la incisión lamelar se cruza con la tercera incisión, que es el corte lateral anterior, que se cruza con el anillo de corte y avanza hacia la superficie anterior de la córnea en ángulo hacia la periferia con un ajuste de 30 grados. El diámetro anterior del corte se puede ajustar a 8, 8.5, o 9 mm., basado en el diámetro de la córnea del paciente.

Resultados

Los resultados utilizando femtosegundo en PKP han mostrado, en general, un mejor ajuste entre el donante y receptor y mayor área de superficie de contacto entre los mismos. Estas ventajas resultan en más rápida y mejor cicatrización de la herida y menos astigmatismo inducido por la sutura.

Price et al. mostró a 1 año, con una configuración de "sombbrero de copa", una pérdida de células endoteliales comparable con PKP convencional. Además, se observó una cicatrización más rápida, con un tiempo medio de retirada de la sutura a los 7 meses. Del mismo modo, hubo una mejora sustancial en la agudeza visual mejor corregida (CDVA) post trasplante⁽⁴²⁾ Hoffart et al., utilizando el láser femtosegundo Femtec, mostró resultados visuales y refractivos similares en comparación con otros estudios. Es importante tener en cuenta que, actualmente, el Femtec sólo permite cortes rectos. Bahar et al. mostró resultados similares con el láser de femtosegundo *IntraLase 'top-hat'* PKP, incisión que resulta en mayores recuentos de células endoteliales y la eliminación de sutura más rápida en comparación con PKP convencional, con menos astigmatismo y mejor AV en comparación con técnica manual de *'top-hat'* PKP.43

Burrato y Böhm, de manera similar, mostraron la recuperación visual más rápida y bajas cantidades de astigmatismo en corte *'top-hat'*.

En un estudio reciente, hubo una diferencia significativa en el astigmatismo promedio entre los grupos PKP convencionales *'zig-zag'* y, al mes postoperatorios, 1 y 3. En el tercer mes, el astigmatismo promedio fue de 3 dioptrías (D) en el grupo *'zig-zag'* y 4,46 D en el grupo convencional. De los pacientes con función macular normal y del nervio óptico (NZZ = 32, ncon = 14), una diferencia significativa en BSCVA fue visto en meses 1 mes y 3, con 81% del grupo de la *'zig-zag'* vs. 45% del grupo convencional lograr MAVCL de > 20/40 por mes 3 (p = 0,03) (Farid et al., Oftalmología, aceptado para su publicación). Además, puede haber una recuperación más rápida del edema de la herida en el grupo de femtosegundo debido a la menor manipulación de los tejidos y el trauma en comparación con la trepanación convencional. (Figuras 20-22)



Figura 20. PKP con *Intralase*, configuración *mushroom*.

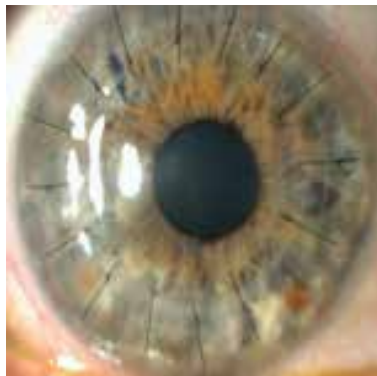


Figura 21. PKP con *Intralase*, configuración *mushroom*.



Figura 22. PKP con *Intralase*, configuración *top hat*.

Los dos patrones más populares siguen siendo las incisiones en *'sombbrero de copa'* y *'zig-zag'*. Parte de la ventaja de la queratoplastia asistida por láser de femtosegundo en comparación con PKP convencional es la precisión con la cual el donante y el receptor se ajustan.

Es por esta razón por la que la incisión *'zig-zag'* puede llegar a ser el patrón de incisión más biomecánicamente usado.

TECHNIQUE

Deep anterior lamellar keratoplasty with femtosecond-laser zigzag incisions

Francis W. Price, Jr, MD, Marianne O. Price, PhD, Juan Carlos Grandin, MD, Robert Kwon, MD

We describe a technique that uses IntraLase–created zigzag incisions for deep anterior lamellar keratoplasty. In this technique, the laser creates a precise incision that extends to within 70 μm of the recipient Descemet membrane. The deep incision minimizes air escape into the peripheral cornea during big-bubble formation. In cases that require hand dissection, the deep incision provides a reference for gauging the dissection depth. The angled incision edge facilitates final stromal excision with scissors. Compared with standard vertical incisions, the zigzag incision provides an interlocking wound configuration and facilitates matching the donor and recipient anterior surfaces.

J Cataract Refract Surg 2009; 35:804–808 © 2009 ASCRS and ESCRS

Con el advenimiento de las técnicas de injertos endoteliales como DSAEK, DMEK, DMAEK, PDEK, los injertos lamelares con IntraLase (iDALK) son nuestro “Gold Standard” actualmente.

Anwar y Teichmann⁽²¹⁾, en una serie de 181 ojos con queratoconos que recibieron esta técnica, 81% obtuvieron una BSCVA de 20/40 o mejor. Esta técnica también se puede utilizar con éxito para múltiples casos de patología estromal con buen endotelio como distrofias estromales anteriores, queratitis infecciosa anterior y queratectasia post cirugía refractiva; es una cirugía segura extraocular, no hay riesgo de rechazo endotelial ya que preserva el endotelio del huésped, tiene mayor resistencia a los traumatismos y un uso de corticoides reducido en el postoperatorio. La combinación de la técnica de *big-bubble* con el láser de femtosegundo provee un exacto encastre entre el donante y el receptor, aumenta el área de superficie córneo-corneal y permite personalizar el corte. Este tipo de heridas permite rápida cicatrización y excelente estabilidad biomecánica que la reportada en la interfase del PKP.

En el año 2009, describimos la técnica de DALK con *IntraLase* con un patrón de ‘zig-zag’. Actualmente, la realizamos con un patrón tipo hongo. iDALK con *IntraLase*. (Figura 23)



Figura 23.
DALK realizado con *IntraLase*.

Futuros avances en los Injertos con Femtosegundo

Recientemente, una actualización del *software* ha permitido marcas de alineación radial sobre el receptor y el donante, lo que facilita la colocación de la sutura más precisa y una mejor distribución del tejido. Los resultados preliminares revelan una tendencia a la disminución del astigmatismo cuando se utilizan marcas de alineación (Garg et al., Abstracto ASCRS 2009).

El uso de un trasplante corneal de forma decagonal en las queratoplastias penetrantes ha mostrado resultados prometedores, según publica el Dr. Mark Tomalla de la “*Clinic for Refractive and Ophthalmic Surgery, Duisburg, Germany*”.

Más Potencia. Pura Tecnología.

TOLF

DIFLUPREDNATO 0,05%

El corticosteroide con
**MAYOR POTENCIA
ANTIINFLAMATORIA**

- Mayor penetración
- Baja incidencia en el incremento de la PIO
- Único corticoide tópico en nanoemulsión
- Uniformidad de concentración en cada gota, sin agitar el envase
- Aprobado por la FDA en:
 - Cirugía oftalmológica
 - Uveítis
- Sin BAK ni Fenilefrina

Poen

El Dr. Tomalla y sus colaboradores han llevado a cabo 30 queratoplastias penetrantes usando el láser Femtec Femtosegundo y, como un desarrollo más de su utilidad, llevan a cabo una ulterior investigación sobre la forma óptima del injerto corneal en la queratoplastia penetrante. En la actualidad han completado tres procedimientos de injerto decagonal, con una precisión de 1/100 mm. Del injerto sobre la córnea receptora. A los dos meses, el astigmatismo residual no era superior a las 2 D, y se mantenía estable. Aunque se han observado pequeños desprendimientos de la membrana de Descemet, éstos desaparecen al cabo de dos semanas de evolución.

Conclusión

La tecnología de Femtosegundo ha generado un avance significativo en el campo de los injertos de córnea, siendo los mismos más precisos y con menores complicaciones intra y postquirúrgicos.

Trasplante endotelial. Reemplazo selectivo del endotelio en el edema de córnea.

Ventajas sobre el trasplante penetrante. Técnica y resultados

Dr. Nicolás Fernández Meijide
Jefe de Córnea y Cirugía Refractiva Hospital Italiano de Buenos Aires

Si bien existen numerosas técnicas de trasplante de endotelio descritas desde más de 15 años atrás por distintos autores ⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾, actualmente el *gold standard* es el DSAEK, descrito en 2006 ⁽⁴⁹⁾.

Las indicaciones incluyen todas las causas de edema corneal por falla endotelial. La mayoría en nuestra serie se trataba de Distrofia de Fuchs, edema pseudofáquico y falla tardía de injerto. Aunque en menor proporción, hay casos de TASS, múltiples cirugías previas, endoftalmitis, falla de DSAEK previo, edema congénito, otros. Entre las innumerables ventajas, las principales son las siguientes: mayor integridad estructural, durante y después de la cirugía menor astigmatismo, preservación de la superficie e inervación corneal y mucho más rápida recuperación visual.

Esta última ventaja se puede apreciar fácilmente en las siguientes fotos, en las que se observa claramente la opacidad corneal y los pliegues (Figura 24), la mejor transparencia y la desaparición de los pliegues estromales del edema (Figura 25).



Figura 24.
Opacidad corneal y pliegues corneales pre DSEK.



Figura 25.
Transparencia y brillo corneal post DSEK.

La técnica del DSEK consiste en 4 pasos principales, que son los siguientes:

- corte del donante
- remoción de la Descemet del receptor,
- inserción del lenticulo en cámara anterior
- adhesión del lenticulo a la córnea receptora

Corte del donante. Puede ser realizado por el cirujano al momento de la cirugía, o puede ser solicitado al Banco de Ojos. En este último caso, sólo puede solicitarse por ahora a Bancos en Estados Unidos. Nosotros cortamos todas nuestras córneas en el momento de la cirugía, y no antes, ni tampoco las pedimos precortadas. Para esto, utilizamos el sistema de Moria en el que el aspecto más crítico es lograr adecuada presión y disponer de un anillo esclerocorneal de al menos 17 mm. de rim a rim (Figura 26).



Figura 26. *Sistema de cámara artificial de Moria, se observa anillo esclerocorneal de diámetro mayor a 17 mm. de rim a rim. En la figura inferior se observa la realización del corte corneal.*

Luego de trepanada la córnea, se separan ambas capas, para montar el lenticulo en el glide o en el inyector que se vaya a utilizar.

Remoción de la Descemet. Se puede remover bajo aire o viscoelástico o con un mantenedor de cámara. Para esto es muy útil la tinción con azul tripán que permite ver mejor la Descemet, sobre todo en aquellas córneas con mucho edema, en las que a veces es necesario incluso remover el epitelio para aumentar la visibilidad (Figura 27).

Inserción del lenticulo en cámara anterior.

Actualmente, disponemos de una gran variedad de sistemas de inserción, entre los cuales contamos con inyector, pinzas y espátulas, incluso un sistema muy sencillo que inserta el lenticulo con una aguja de 27G. La espátula de Busin, en todos los casos, resulta sencilla y segura; cada cirujano debe utilizar el sistema con el que más cómodo se sienta (Figura 28).

Adhesión del lenticulo a la córnea receptora.

Debemos acercarnos bien a la incisión con el glide, y manejar el flujo del mantenedor según la necesidad en cada momento. Es importante destacar que las incisiones más pequeñas tienen mayor pérdida endothelial.

Evolución

La evolución postoperatoria normal permite obtener córneas transparentes en pocos días o semanas, con buen confort ocular y bastante buena agudeza visual desde el comienzo en la mayoría de casos. (Figura 29). El uso de la tomografía de coherencia óptica (OCT) permite evaluar tanto el espesor como la posición y forma del lenticulo (Figura 30).



Figura 27.
Remoción de la Descemet.



Figura 28.
Montaje de la córnea en la espátula de Busin e inserción de la misma en cámara anterior.

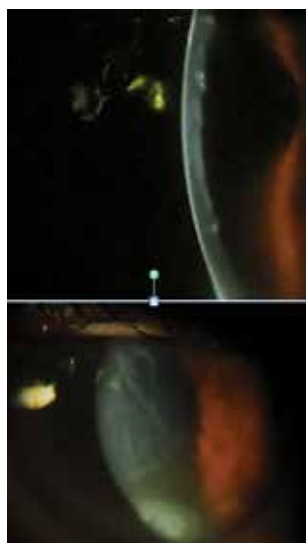
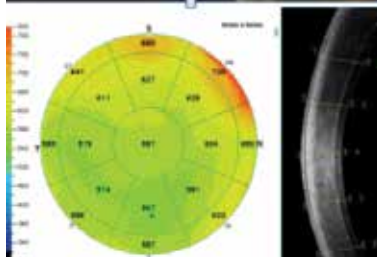


Figura 29.
Postoperatorio de DSEK.



Figura 30.
Espesor del lenticulo corneal, espesor corneal y posición del mismo médico por OCT de segmento anterior.



Incluso en casos de edema de limbo a limbo puede obtenerse muy buena transparencia central con el DSAEK (Figura 31).

Tabla 1

La recuperación visual es más rápida que en la PK. Esta diferencia ha sido descrita en muchos trabajos ⁽⁵⁰⁻⁵¹⁾. En estos trabajos el DSAEK logra AVMC de 38 a 100% 20/40 o mejor en 3 a 6 meses, comparado al 47 a 65% en 2 a 8 años en el PK. Incluso en algunas series el resultado es de un 47% de pacientes con 20/25 ⁽⁵¹⁾, o de un 100% de pacientes con 20/40 o mejor de AVMC ⁽⁵²⁾ (Tabla 1).

Figura 31. Postoperatorio de DSEK en caso con edema de limbo a limbo prequirúrgico.



	20/20	20/30	20/40
Preoperatorio	2%	15%	23%
1 año	19%	75%	100%
3 años	39%	87%	100%

Tabla 1

De la misma forma que en el PK, existe la falla primaria del injerto en el DSAEK. Creemos que está más relacionada con la curva de aprendizaje que con factores inherentes al procedimiento. En las Figuras 32 y 33, un caso nuestro, se observa el cuadro y la resolución con un Re DSAEK.

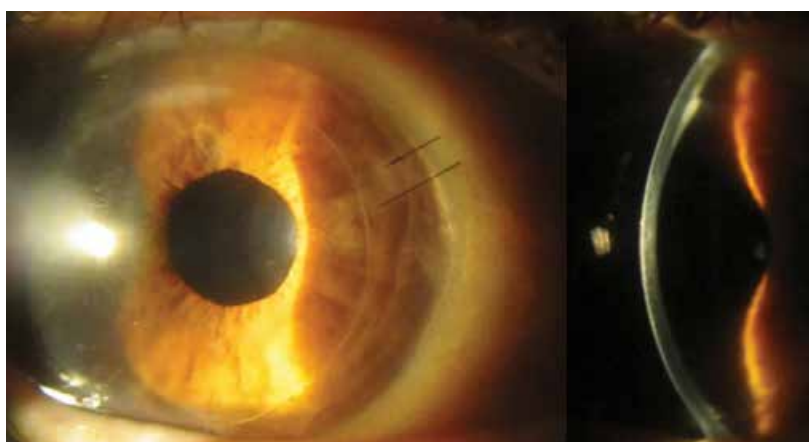


Figura 32. Falla primaria de DSEK.

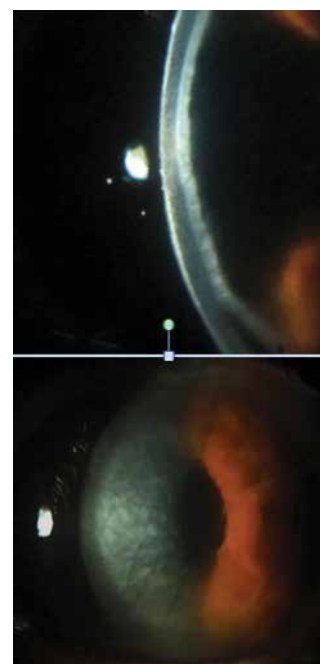


Figura 33. ReDSEK en caso previo de falla primaria, se observa transparencia corneal.

En nuestra serie de casos el espesor total y del lenticulo, y el recuento endothelial fueron los siguientes:
Espesor total medio:

· 664 micras (SD 51,75)

Espesor lenticular:

· 155 micras (SD 44,93)

Recuento endothelial medio:

· 1648,30 cél/mm² (SD 348,23)

DMEK. Descemet membrane endothelial keratoplasty.

En 2006, Melles⁽⁵³⁾ describió la técnica de DMEK que sólo reemplaza la membrana de Descemet y el endotelio, sin estroma, y en 2009 publicó sus primeros resultados a dos años de seguimiento. El aspecto más destacado de esta técnica es que permite un reemplazo anatómico perfecto, ya que sólo reemplaza endotelio y Descemet, a diferencia del DSAEK que agrega algunas capas de estroma donante, además del endotelio y la Descemet. Desde el punto de vista quirúrgico, es una técnica más compleja y artesanal pero los resultados muestran mejores AVMC, con un 98% que obtienen 20/30 o mejor⁽⁵⁴⁾. Más aún, la incidencia de rechazo en esta técnica es significativamente menor que en el DSAEK, y la diferencia es más significativa incluso con el PK⁽⁵⁵⁾. Actualmente, la elección en centros de trasplante de alto volumen es el DMEK. Sin embargo, en países donde la cantidad de tejido corneal donante es escasa y el volumen quirúrgico menor, sigue siendo de elección todavía el DSAEK que consiste de una técnica más estandarizada y reproducible y, a los fines de la preservación y cuidado del tejido a implantar, es más segura.

Para el DMEK es necesario remover sin dañar la membrana de Descemet del anillo esclerocorneal donante, bajo OptisolTM, y con instrumentos romos, hasta obtener el lenticulo libre de 8.5 mm. De diámetro, que será teñido con Azul Tripan para su mejor visualización. Luego, éste será colocado en el inyector (*cartridge* de ICLTM, o en una pipeta de vidrio especialmente diseñada) para insertarlo en la cámara anterior que estará parcialmente colapsada *ad hoc*. Una vez insertado este tejido, que estará enrollado con el endotelio hacia afuera, la maniobra de desplegarlo se hará de diferentes formas según la técnica utilizada ("*blue cannula*", burbuja de aire, masaje desde la superficie, etc.)

En estos casos, es mandatoria la iridotomía periférica, ya que la recomendación es dejar la cámara llena de aire.

Diferentes técnicas de trasplante han sido utilizadas en algunos casos en un mismo paciente en sendos ojos, y así algunos estudios nos muestran cómo es la preferencia de los pacientes según la técnica. Los pacientes operados de PK en un ojo y luego de DSAEK en el segundo ojo, prefirieron en el 100% de los casos el DSAEK⁽⁵⁶⁾. Por su parte, los pacientes operados con DSAEK en un ojo y DMEK en el segundo ojo, prefirieron en el 62% de los casos el ojo del DMEK⁽⁵¹⁾.

Conclusión

El trasplante endotelial ofrece a los pacientes un método reproducible y menos invasivo, con resultados consistentes y recuperación mucho más rápida que el PK, ya sea en su variante DSAEK como en el DMEK. Es, actualmente, la técnica de elección para el tratamiento del edema de córnea irreversible.

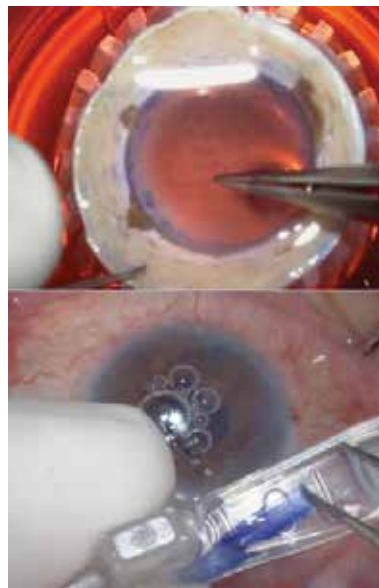


Figura 34. Se observa la remoción del endotelio corneal bajo Optisol en un caso de DMEK.

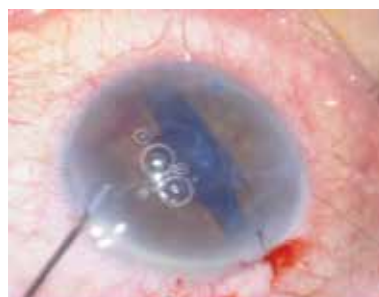


Figura 35. Lenticulo enrollado con el endotelio hacia afuera en cámara anterior y realización de maniobra de desplegado.

Microscopía Confocal In Vivo de Córnea en pacientes con DSEK

Dr. Croxatto, Juan Oscar
Consultor en Patología Ocular.
Hospital Italiano de Buenos Aires.

Director, Laboratorio de Patología Ocular. Fundación Oftalmológica Argentina Jorge Malbrán

El objetivo de este trabajo fue analizar las observaciones realizadas con Microscopía Confocal IN VIVO de la córnea en pacientes sujetos a DSEK y la utilidad de la interpretación de los hallazgos para evaluar aspectos relacionados con la efectividad o complicaciones asociadas a éstas técnicas quirúrgicas.

La población estudiada incluyó pacientes con descompensación endotelial. Se estudiaron 27 ojos de 24 pacientes. Todos los exámenes se realizaron con un microscopio confocal láser *Rostock Cornea Module* (Heidelberg Engineering GmbH, Alemania), adaptado a un tomógrafo retinal de Heidelberg (HRT II).

Brevemente, el método de examen es el siguiente⁽⁵⁷⁾:

El paciente se prepara con una gota de anestésico seguido de un pequeño volumen de viscoelástico de alta densidad. El paciente es colocado en la mentonera del equipo y se acerca el cabezal del módulo corneal de Rostock que incluye el objetivo recubierto por un capuchón de PMMA estéril, hasta que aparece la imagen en la pantalla del monitor. Las imágenes frontales, desde la superficie corneal hasta la superficie posterior del endotelio, se toman mediante un avance micrométrico. El área de superficie registrada por cada fotografía en tonos de grises es de 400 x 400 μm . El número de fotografías es operador dependiente. El estudio con microscopía confocal con el módulo de Rostock provee una excelente visualización y contraste de la histología de la córnea con resoluciones que alcanzan 1 a 2 μm . En todos los casos se analizaron el epitelio (superficial, medio y basal), plexo nervioso subepitelial, estroma por debajo de la capa de Bowman (no visualizable en condiciones normales), estroma medio y profundo y endotelio (en condiciones normales la membrana de Descemet es no reflectiva).

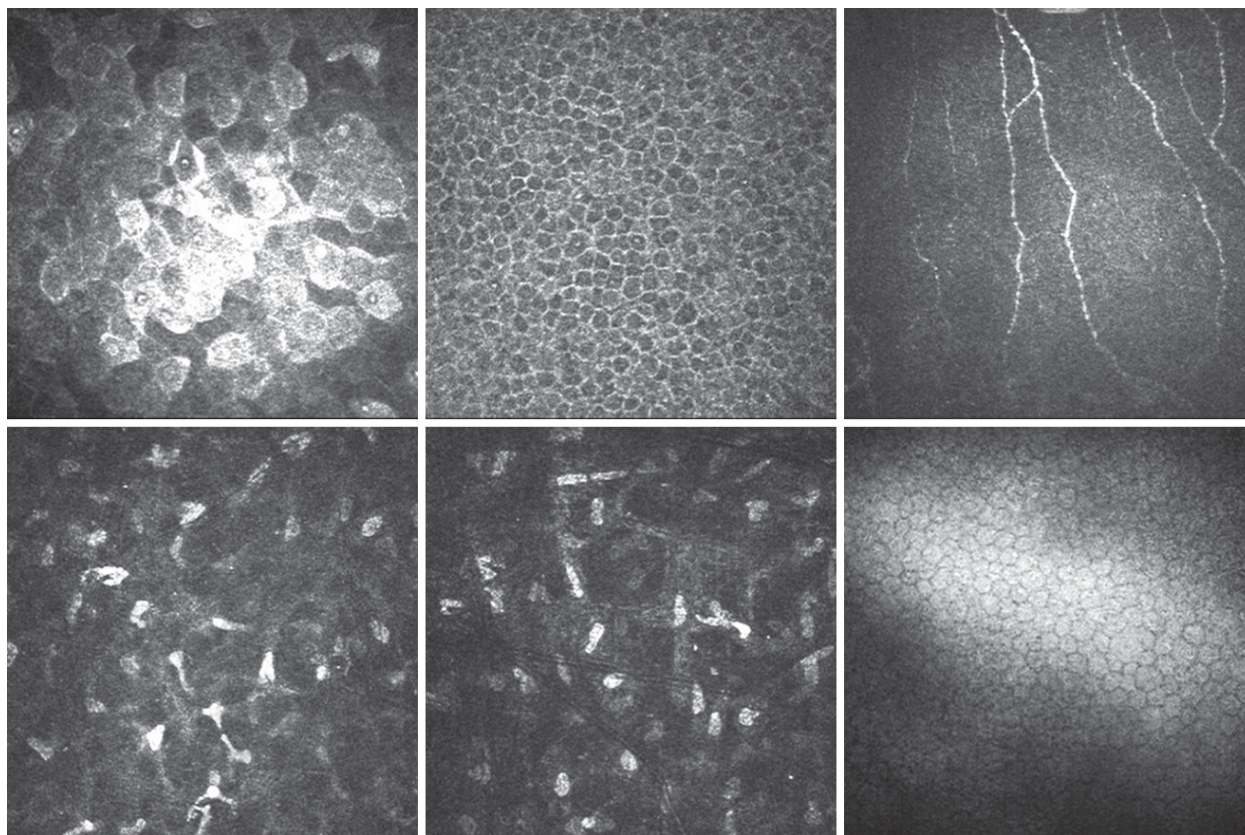


Figura 2.1. Capas normales de la córnea desde la superficie hasta el endotelio. De izquierda a derecha, primera y segunda fila, se muestran la capa epitelial superficial, capa epitelial intermedia, membrana basal y el plexo nervioso sub-basal, estroma superficial, estroma pre-Descemético, y endotelio.

Para determinar el recuento endotelial se obtuvieron imágenes de la superficie posterior del endotelio y se seleccionaron 1 a 3 áreas de la superficie. El recuento se realizó mediante un proceso semiautomático utilizando el software del equipo (Figura 2.2).

Preoperatorio

El examen preoperatorio reveló alteraciones de la córnea en todas las capas y la intensidad de las mismas eran variables de acuerdo a la evolución y origen de la enfermedad (Figura 2.3)⁽⁵⁸⁾.

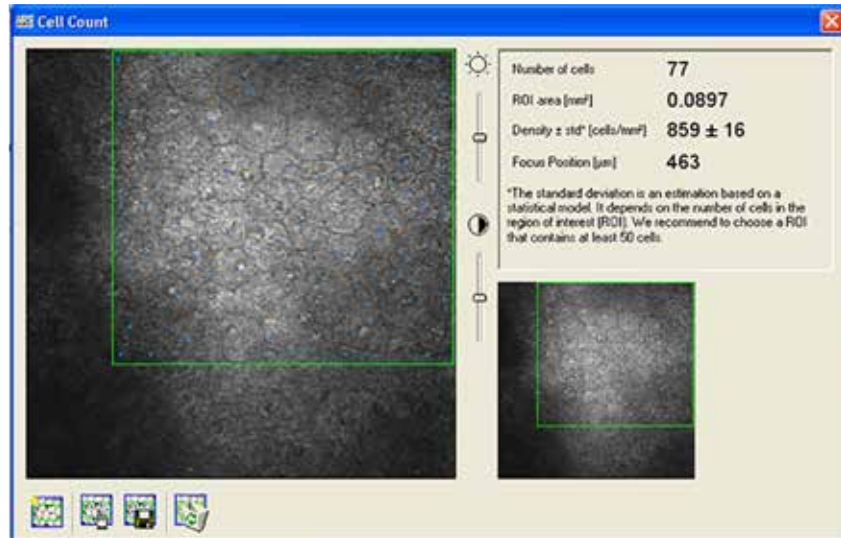


Figura 2.2. Pantalla de recuento endotelial. Selección de área y recuento semiautomático.

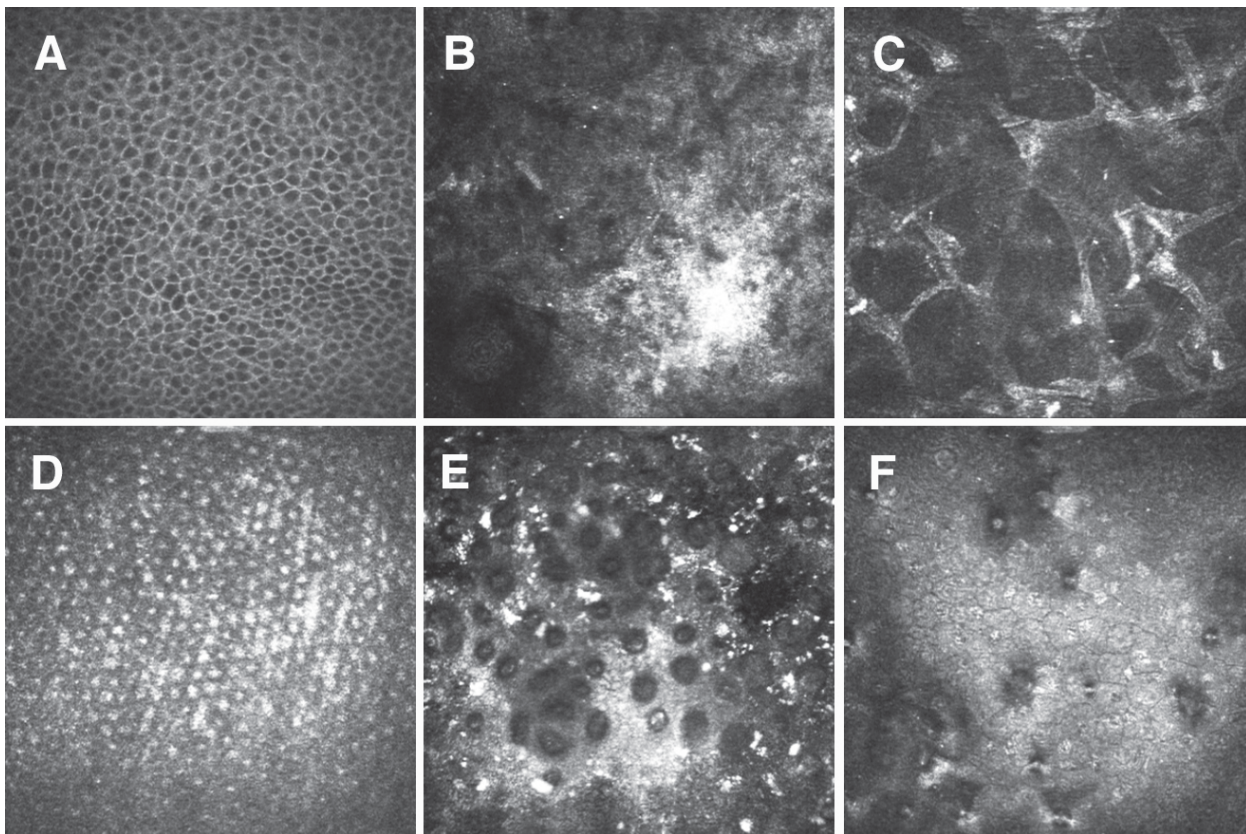


Figura 2.3. Distrofia endotelial de Fuchs. A. Epitelio intermedio con irregularidad de las células que sugieren descompensación epitelial; B. Opacidad hiperreflectiva del estroma superficial indicando cronicidad; C. Estroma con visualización de los queratocitos rodeando espacios hiporreflectivos correspondientes a la imbibición líquida de la matriz extracelular (mucopolisacáridos); D. Visualización de la membrana de Descemet debido a edema resaltando la distribución regular del colágeno; E. Presencia de numerosas guttas y depósitos hiperreflectivos posiblemente de pigmento; F. Imagen de la superficie del endotelio con guttas y polimegatismo endotelial.

Las causas más frecuentes fueron la distrofia de Fuchs y la queratopatía bullosa pseudofáquica. Uno de los pacientes evaluados tenía el antecedente de cirugía endotelial previa. Los factores previos a la cirugía que podrían afectar el resultado visual posoperatorio incluyen anomalías del epitelio y fibrosis subepitelial, disminución del plexo nervioso sub-basal, pérdida de queratocitos, entre otros.

Postransplante

Luego de la cirugía endotelial (DSEK) la regularización de la interfase es de 4 a 6 semanas⁽²⁾. Aunque los resultados visuales no lo manifiesten, se pueden observar depósitos de la entrecara e interfase irregular que pueden generar haze (Figura 2.4)⁽⁵⁹⁾.

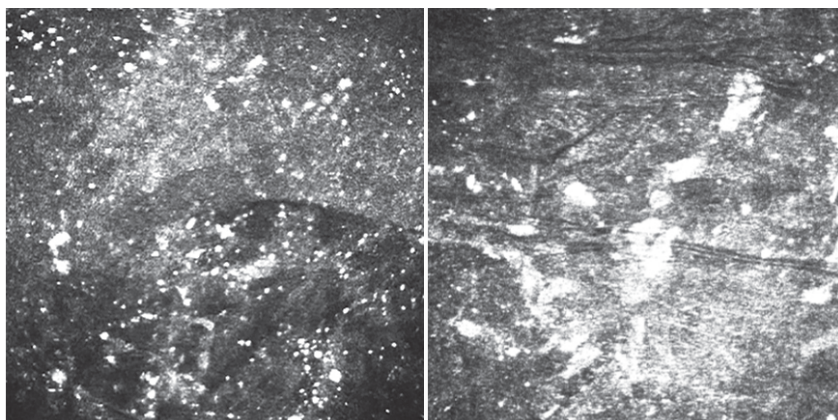


Figura 2.4. *Izquierda, vista posterior in vivo del lenticulo endotelial recortado y adherido al estroma receptor. Derecha, endotelio donante con una densidad endotelial de 2.464 ± 52 células/mm².*

Es importante destacar que en trabajos experimentales con animales de laboratorios y observaciones mediante microscopía confocal en vivo de pacientes, no parece desarrollarse un proceso cicatrizal mediante activación de queratocitos⁽⁶⁰⁻⁶¹⁾. Respecto del lenticulo corneal donante, se pueden determinar desprendimientos parciales o totales, plegamientos, inversión del lenticulo, daño endotelial, fibrosis en los bordes y pseudo-proliferación endotelial (Figuras 2.5 y 2.6).

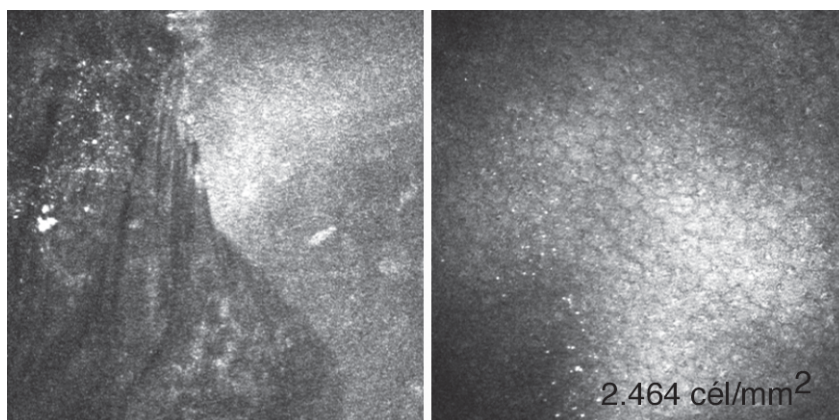


Figura 2.5. *Imágenes de dos pacientes que desarrollaron depósitos hiperreflectivos en la interfase de la queratoplastia endotelial.*

En síntesis, la microscopía confocal *in vivo* de la córnea es de utilidad para estimar las alteraciones preoperatorias de la córnea y predecir los resultados posoperatorios. Por ser un exámen no invasivo a nivel de resolución histológica, permite una evaluación dinámica de los procesos reparativos y variabilidad de la densidad celular endotelial.

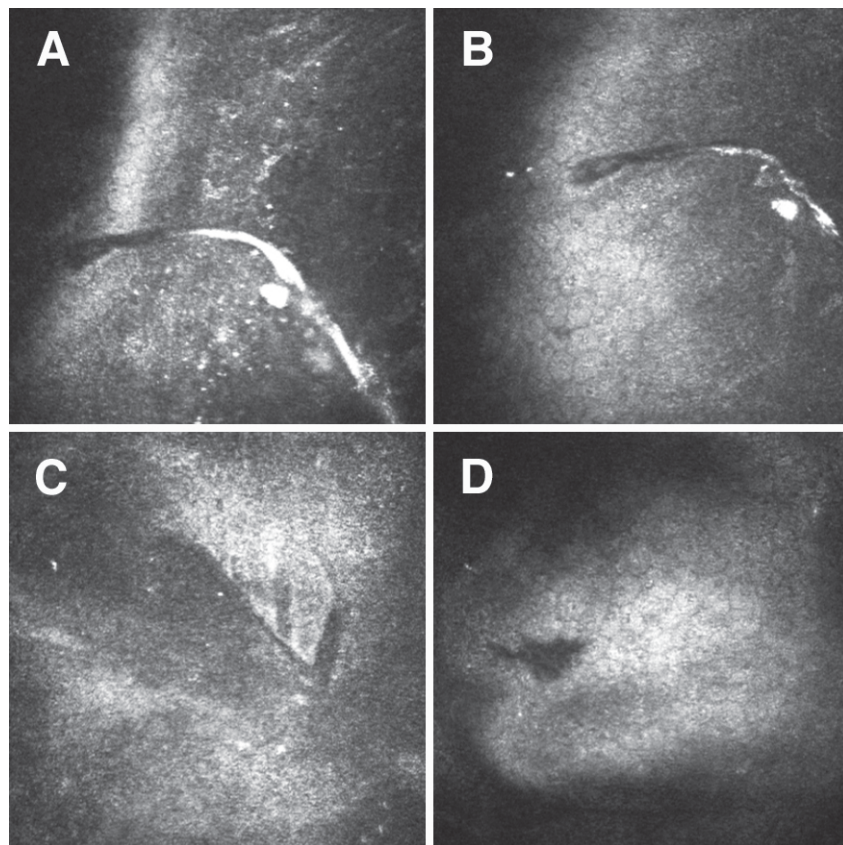


Figura 2.6. A y B, dos pacientes con suturas atravesando el endotelio. C. Pequeño desprendimiento del lenticulo, D, Desgarro focal del endotelio.

Conclusiones

Existe, actualmente, una amplia evidencia acerca de las múltiples ventajas de los trasplantes laminares sobre el trasplante penetrante, tanto en su modalidad anterior para ectasias como para el reemplazo de endotelio en el edema de córnea.

En ambos casos, la estandarización de los procedimientos sumado al enorme desarrollo de las técnicas y estándares de bancos de ojos, ha hecho posible que la mayoría de los centros de referencia en patología corneal realicen el reemplazo laminar de las capas afectadas como técnica de elección, y hayan dejado en segundo plano el trasplante penetrante. La discusión actual no se centra ya en el dilema “laminar vs. penetrante” sino en la técnica a utilizar en cada caso. Intentar la denudación total de la Descemet con aire, o dejar algunas capas de estroma profundo en las ectasias, son dos opciones que tienen ventajas y desventajas cada una. Incluso realizar la disección asistida con Femtosegundo agrega más complejidad al tema, y agrega un factor de costos. En este caso, los argumentos pueden encontrarse pero

sin duda de que conservar el endotelio es una excelente opción.

Por otra parte, las dos técnicas de reemplazo de endotelio en el edema de córnea más difundidas actualmente presentan una discusión también. El DSAEK tiene un alto grado de estandarización, con alto índice de efectividad y seguridad. El DMEK por su lado, es una cirugía menos estandarizada, y con mayor riesgo de daño endotelial en la preparación del tejido. La ventaja principal, en este caso, es la menor incidencia de rechazo, y el mayor porcentaje de pacientes con 20/30 o mejor de agudeza visual corregida.

Por todas estas razones es que creemos que el “*approach*” laminar al trasplante de córnea debe ser la elección actualmente, ya sea con una u otra técnica. Una vez llegado el caso de lograr una buena estandarización del DMEK y una adecuada legislación en la materia se podrá implementar, en un futuro cercano, la utilización de una sola córnea, para dos pacientes, usando para un paciente con ectasia todo el estroma y epitelio, y para un paciente con edema solo la Descemet y su endotelio.

Referencias

1. Patel SV, Diehl NN, Hodge DO, Bourne WM. Donor risk factors for graft failure in a 20-year study of penetrating keratoplasty. *Arch Ophthalmol*. 2010 Apr;128(4):418-25.
2. Cornea Donor Study Investigator Group, Lass JH, Gal RL, Dontchev M, Beck RW, Kollman C, Dunn SP, Heck E, Holland EJ, Mannis MJ, Montoya MM, Schultze RL, Stulting RD, Sugar A, Sugar J, Tennant B, Verdier DD. Donor age and corneal endothelial cell loss 5 years after successful corneal transplantation. *Specular microscopy ancillary study results*. *Ophthalmology*. 2008 Apr;115(4):627-632.e8.
3. Benetz BA, Lass JH, Gal RL, Sugar A, Menegay H, Dontchev M, Kollman C, Beck RW, Mannis MJ, Holland EJ, Gorovoy M, Hannush SB, Bokosky JE, Caudill JW; Cornea Donor Study Investigator-Group. Endothelial morphometric measures to predict endothelial graft failure after penetrating keratoplasty *JAMA Ophthalmol*. 2013 May;131(5):601-8.
4. Lass JH, Beck RW, Benetz BA, Dontchev M, Gal RL, Holland EJ, Kollman C, Mannis MJ, Price F Jr, Raber I, Stark W, Stulting RD, Sugar A; Cornea Donor Study Investigator Group. Baseline factors related to endothelial cell loss following penetrating keratoplasty. *Arch Ophthalmol*. 2011 Dec;129(12):1640.
5. Cornea Donor Study Investigator Group, Gal RL, Dontchev M, Beck RW, Mannis MJ, Holland EJ, Kollman C, Dunn SP, Heck EL, Lass JH, Montoya MM, Schultze RL, Stulting RD, Sugar A, Sugar J, Tennant B, Verdier DD. The effect of donor age on corneal transplantation outcome results of the cornea donor study. *Ophthalmology*. 2008 Apr;115(4):620-626.e6.
6. Lass JH, Sugar A, Benetz BA, Beck RW, Dontchev M, Gal RL, Kollman C, Gross R, Heck E, Holland EJ, Mannis MJ, Raber I, Stark W, Stulting RD; Cornea Donor Study Investigator Group. Endothelial cell density to predict endothelial graft failure after penetrating keratoplasty. *Arch Ophthalmol*. 2010 Jan;128(1):63-9.
7. Hallermann W. [On the technic of lamellar keratoplasty]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1963 Feb;142:243-50
8. Hallermann W [Some remarks on keratoplasty]. *Klin Monbl Augenheilkd Augenarzi Fortbild*. 1959;135:252-9.
9. Malbrán E. Lamellar keratoplasty in keratoconus. *Int Ophthalmol Clin*. 1966 Spring;6(1):99-109
10. Archila EA. Deep lamellar keratoplasty dissection of host tissue with intrastromal air injection. *Cornea*. 1984-1985;3(3):217-8
11. Anwar M, Teichmann KD. Big-bubble technique to bare Descemet's membrane in anterior lamellar keratoplasty. *J Cataract Refract Surg*. 2002 Mar;28(3):398-403.
12. Shimazaki J, Shimmura S, Ishioka M, Tsubota K. Randomized clinical trial of deep lamellar keratoplasty vs penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2002 Aug;134(2):159-65.
13. Watson SL, Ramsay A, Dart JK, Bunce C, Craig E. Comparison of deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in patients with keratoconus. *Ophthalmology*. 2004 Sep;111(9):1676-82
14. Reinhart WJ, Musch DC, Jacobs DS, Lee WB, Kaufman SC, Shtein RM. Deep anterior lamellar keratoplasty as an alternative to penetrating keratoplasty a report by the american academy of ophthalmology. *Ophthalmology*. 2011 Jan;118(1):209-18. Review
15. Mannis M J, Mannis A, Tran L. Keratoplasty: a panorama. In: Mannis M J, Mannis A, eds. *Corneal Transplantation: a History of Profiles (Hirschberg) History of Ophthalmology: the Monographs* Vol. 6. Chap I. Belgium: J.P. Wayenenborgh; 1999.
16. Hallermann W. On the technic of lamellar keratoplasty. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1963;142:243-250.
17. Malbrán E, Stefani C. Lamellar Keratoplasty in Cornea Ectasias. *Ophthalmologica* 1972;164:59-70.
18. Archila EA. Deep Lamellar keratoplasty dissection of host tissue with intrastromal air injection. *Cornea* 1984;3:217-218.
19. Sugita J, Kondo J. Deep lamellar keratoplasty with complete removal of pathological stroma for vision improvement. *Br J Ophthalmol* 1997;81: 184-188.
20. Melles GR, Rietveld FJ, Beekhuis WH, et al. A Technique to visualioze corneal incision and lamellar dissection deph during surgery. *Cornea* 1999; 80-86.
21. Melles GR, Lander F, Rietveld FJ, et al. A new surgical technique for deep stromal, anterior lamellar keratoplasty. *Br J Ophthalmol* 1999; 827-333.
22. Anwar M. Dissection technique in lamellar keratoplasty. *Br J Ophthalmol* 1972;56:711-713.
23. Anwar M, Teichmann KD. Deep lamellar keratoplasty. *Surgical Techniques for anterior lamellar keratoplasty with and without baring of Descemet's keratoplasty*. *Cornea* 2002;21:374-80
24. Anwar M, Teichmann KD. Big-Bubble Technique to bare Descemet's membrane in anterior lamellar keratoplasty. *J. Cataract Refractive Surg* 2002;28:398-403.
25. Britgthbill Frederick S Editor in Chief. Daya SM, Hamada S. Chapter 40 Deep anterior lamellar kertaoplasty, 2009. Mosby Elsevier 4 the Edition chapter 40 353-363.
26. Simmura S, Shimazaki J, Tsubota K. Therapeutic deep lamellar keratoplasty for corneal perforation. *Am J Ophthalmol* 2003;135:896-897.
27. Ilari L, Daya SM. Long term outcomes of keratolmbal allograft for the treatment of severe ocular surface disorders. *Ophthalmology* 2002; 109: 1278-1284.
28. Price FW Jr. Air Lamellar Keratoplasty. *Refrct Corneal Surg* 1989; 5:240-243.
29. Hirano K, Sugita J, Kobashi, Kobayashi M. Separation of corneal stroma and Descemet's membrane during deep lamellar keratoplasty. *Cornea* 2002. 21:196-199.
30. Higaki S, Maeda N, Watanabe H, et al. Double anterior chamber deep lamellar keratoplasty: case report. *Cornea* 1999; 18:240-242..
31. Sugita J, Kondo J. Deep lamellar keratoplasty with complete removal of pathological stroma for vision improvement. *Br Journal Ophthalmol* 1997;81:184-188.
32. Shimazaki J. Double-bubble technique to facilitate Descemet membrane exposure in deep anterior lamellar keratoplasty. *J Cataract Refract Surg*. 2010 Feb;36(2):193-6.
33. Morris E, Kirwan JF, et als. Corneal endothelial specular microscopy following deep lamellar keratoplasty with liophised tissue. *Eye*. 1998; 12619-22.
34. Van Dooren BTH, Mulder PGH, et als. Endothelial cell density after deep anterior lamellar keratoplasty (Melles Technique). *Am J Ophthalmol* 2004; 137:397-400.
35. Al Torbak A, Malak M, Teichmeann KD et al: Presumed stromal graft rejection after deep lamellar keratoplasty. *Cornea* 2005; 24 : 241- 243.
36. Watson SL, Tuft SJ; Dart JK: Patterns of rejection after deep lamellar keratoplasty. *Ophthalmology* 2006; 113: 556-560.
37. Arundhai Anshu, Anand parthaasarathy, Jodhbir S. Mehta, Hla Mynt Ton, Donald T. H. Tan. Outcomes of Therapeutic Deep Lamellar Keratoplasty and Penetrating Keratoplkasty for Advanced Infectious Keratitis. A comparative Study. *Ophthalmology* 2009; 116: 615-623.
38. Ricard JM, Paton D, Gasset AR. A comparison of penetrating keratoplasty and lamellar keratoplasty in the surgical management of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 1978; 86: 807-811.
39. Soong HK, Katz DG, Farjo AA, et al. central lamellar keratoplasty for optiyical indications. *Cornea*. 1999; 18 249-26.
40. Fogla R, Padmanabhan P. Results of deep lamellar keratoplasty using the big bubble technique in patients with keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 254 - 259.
41. Shimazaki J, Shimmura S, Ishioka M et al. Randomized clinical trial of deep lamellar keratoplasty vs penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 159 -165.
42. Sarnicola V, Toro P, Gentile D, Hannush SB. Descemetiic DALK and predescemetiic DALK: outcomes in 236 cases of keratoconus. *Cornea*. 2010 Jan;29(1):53-9.
43. Steinert y cols. Top-hat shaped penetrating keratoplasty using the femtosecond laser. *Ophthalmol*. 2007; 143(4) 689-691

44. Price F, Price M. Femtosecond shaped penetrating keratoplasty one year results utilizing a top-hat configuration. 2008; 145(2):210-214
45. Bahar I, Kaiserman I, McAllum P, Rootman D. Femtosecond laser-assisted penetrating keratoplasty: stability evaluation of different wound configurations. *Cornea*. 2008 Feb;27(2):209-11 Volume 27 - Issue 2 - pp 209-211
46. Femtosecond laser versus manual dissection for top-hat penetrating keratoplasty. *Ophthalmol*. 2009; 93(1):73-78
47. Buratto L, Böhm E. The use of the femtosecond laser in penetrating keratoplasty. *Ophthalmol*. 2007; 143(5): 737-742
48. Melles GR, Eggink FA, Lander F, Pels E, Rietveld FJ, Beekhuis WH, Binder PS. A surgical technique for posterior lamellar keratoplasty. *Cornea*. 1998 Nov;17(6):618-26
49. Terry MA, Ousley PJ. Endothelial replacement without surface corneal incisions or sutures: topography of the deep lamellar endothelial keratoplasty procedure. *Cornea*. 2001 Jan;20(1):14-8
50. Melles GR, Wijdh RH, Nieuwendaal CP. A technique to excise the descemet membrane from a recipient cornea (descemetorhexis). *Cornea*. 2004 Apr;23(3):286-8.
51. Price MO, Price FW Jr. Descemet's stripping with endothelial keratoplasty: comparative outcomes with microkeratome-dissected and manually dissected donor tissue. *Ophthalmology*. 2006 Nov;113(11):1936-42.
52. Anshu A, Price MO, Tan DT, Price FW Jr. Endothelial keratoplasty: a revolution in evolution. *Surv Ophthalmol*. 2012 May-Jun;57(3):236-52
53. Guerra FP, Anshu A, Price MO, Price FW. Endothelial keratoplasty: fellow eyes comparison of Descemet stripping automated endothelial keratoplasty and Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea*. 2011 Dec;30(12):1382-6
54. Price FW. World Cornea Congress. Boston 2010
55. Dapena I, Ham L, Lie J, Van-Der-Wees J, Melles GR. [Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK): two-year results]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2009 May;84(5):237-43.
56. Guerra FP, Anshu A, Price MO, Giebel AW, Price FW. Descemet's membrane endothelial keratoplasty: prospective study of 1-year visual outcomes, graft survival, and endothelial cell loss. *Ophthalmology*. 2011 Dec;118(12):2368-73
57. Anshu A, Price MO, Price FW Jr. Risk of corneal transplant rejection significantly reduced with Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology*. 2012 Mar;119(3):536-40
58. Bahar I, Kaiserman I, Levinger E, Sansanayudh W, Slomovic AR, Rootman DS. Retrospective contralateral study comparing descemet stripping automated endothelial keratoplasty with penetrating keratoplasty. *Cornea*. 2009 Jun;28(5):485-8
59. Croxatto JO, García Girado S, Pfoftrner T. Atlas de Microscopía Confocal in vivo de Córnea y Conjuntiva. Ediciones Científicas Argentinas, 2009, Buenos Aires, Argentina.
60. Sanjay V. Patel, Jay W. McLaren. In Vivo confocal microscopy of fuchs endothelial dystrophy before and after endothelial keratoplasty. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131:611-618.
61. Morishige N, Yamada N, Morita Y, Kimura K, Sonoda K-H (2013) Persistence of Structural Changes at the Anterior Cornea in Bullous Keratopathy Patients after Endothelial Keratoplasty. *PLoS ONE* 8(9): e74279. doi:10.1371/journal.pone.0074279.
62. Weis AJ, Huxlin KR, Callan CL, DeMagistris MA, Hindman HB (2013) Keratocyte apoptosis and not myofibroblast differentiation mark the graft/host interface at early time-points post-DSAEK in a cat model. *PLoS ONE* 8(9): e75623. doi:10.1371/journal.pone.0075623.
63. Akira Kobayashi, Yoshiro Mawatari, Hideaki Yokogawa, And Kazuhisa Sugiyama. In Vivo Laser confocal microscopy after descemet stripping with automated endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2008;145:977-985.

Efecto protector del azul de metileno en la Retinopatía del Prematuro experimental



Autores: Rey-Funes M.⁽¹⁾, Fernández J.C.⁽²⁾, Ibarra M.E.⁽¹⁾, Peña E.⁽¹⁾, Contartese D. S.⁽¹⁾, Inserra P.F.⁽³⁾, López-Costa J.J.⁽¹⁾, Dorfman V.B.⁽¹⁾, Loidl C.F.⁽³⁾.

(1) Instituto de Biología Celular y Neurociencia "Prof. E. De Robertis" (IBCyN), Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

(2) Primera Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

(3) Centro de Estudios Biomédicos, Biotecnológicos, Ambientales y Diagnóstico (CEBBAD), Universidad Maimónides.

Autor responsable: Dr. Manuel Rey Funes

Laboratorio de Neuropatología Experimental, Instituto de Biología Celular y Neurociencia "Prof. E. De Robertis" (IBCyN), Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Paraguay 2155 3º piso. Ciudad de Buenos Aires.

e-mail: manuel.reyfunes@gmail.com

Resumen

Introducción: La hipoxia-isquemia por asfisia perinatal (AP) es causa de lesiones en la retina, pudiendo llevar a la ceguera por retinopatía proliferativa isquémica (RPI). En estudios previos hemos demostrado neurodegeneración, gliosis y neovascularización compatibles con la ROP, e identificado que el sistema nitrérgico está involucrado en su fisiopatología.

Objetivos: Analizar la aplicación de azul de metileno como potencial estrategia terapéutica, dado que inhibe a la enzima óxido nítrico sintasa.

Métodos: Se estudió la actividad enzimática y expresión de nNOS mediante Western blot, histoquímica de NADPHd e inmunohistoquímica contra nNOS, en la retina de animales de 30 días en un modelo de AP.

Resultados: Se observó que a los 30 días postnatal, la nNOS aumenta significativamente su actividad y expresión en aquellos animales sometidos a AP al ser comparados con el grupo control (CTL). En el grupo AP tratado con azul

Summary:

Introduction: Hypoxia-ischemia by perinatal asphyxia (PA) is cause of retinal lesions, and can produce blindness by ischemic proliferative retinopathy (IPR). Previously, we have demonstrated retinal neurodegeneration, gliosis and neovascularization. Furthermore, we have identified the involvement of the nitregic system in it physiopatology.

Objectives: Studying the participation of nitric oxide (NO) through the neuronal isoform of the enzyme nitric oxide synthase (nNO) as trigger of the structural and molecular alterations previously observed by our group of research, and analyzing the application of methylene blue (MB) a therapeutic strategy.

Methods: The studies were performed in retina by using enzymatic activity, NADPHd histochemical method and immunohistochemistry against nNOS. The studies were applied in three different groups (control, PA and MB) of 30 postnatal day animals.

de metileno (AZM) no se encontraron diferencias significativas en la actividad de NOS constitutiva con respecto al grupo CTL, mientras que su expresión evaluada por western blot fue menor. Los estudios realizados con histoquímica para NADPHd e inmunohistoquímica contra nNOS refuerzan estos resultados.

Conclusiones: El NO es un radical libre que participa como neurotóxico en el desarrollo de la ROP por AP. La aplicación de azul de metileno como estrategia terapéutica, tiene un potente efecto bloqueante en la actividad de la enzima NOS constitutiva, y en la expresión de la misma. Este hallazgo alienta estudios futuros más exhaustivos para evaluar el uso del azul de metileno con el fin de atenuar o evitar el daño retiniano.

Palabras clave: retina - óxido nítrico - modelo experimental - ROP - azul de metileno

Introducción

La asfisia perinatal (AP), es una afección que induce un estado de hipoxia-isquemia global en el SNC, que puede producir secuelas cuya gravedad es dependiente de la severidad y el tiempo en que se mantiene la falta de oxígeno. Entre las secuelas más comunes se destacan el Síndrome de Déficit de Atención e Hiperactividad⁽¹⁾, epilepsias, retardo mental, la parálisis cerebral o espasticidad; alteraciones auditivas y visuales⁽²⁾. Entre las últimas, la retina es particularmente sensible, siendo sus capas más internas (limitante interna, fibras del nervio óptico, células ganglionares, plexiforme interna y nuclear interna) las más afectadas⁽³⁾. En casos severos, pueden desarrollarse retinopatías e incluso la ceguera. En nuestro laboratorio, utilizamos un modelo experimental de AP, con una histopatología compatible con la descripción de retinopatía proliferativa isquémica (RPI), caracterizada por presentar neovascularización e hipertrofia glial de las células de Müller en la retina interna⁽³⁾, como se observa en diferentes afecciones tales como diabetes mellitus, oclusión de venas retinales y retinopatía del prematuro (ROP)⁽⁴⁾, que es la principal causa de ceguera evitable en niños^(5,6,7). Numerosos mecanismos han sido involucrados en el daño neuronal por AP, entre los que la liberación de óxido nítrico (NO) juega un papel relevante⁽⁸⁾. Su liberación se produce como respuesta a una sobreactivación de receptores NMDA y AMPA glutamatérgicos⁽⁹⁾, lo que genera un incremento del influjo de calcio y

Results: At 30 postnatal day, we observed a significant increase of nNOS activity and expression in retinas of those animals subjected to PA, when compared with the control group. In the group treated with methylene blue we did not found significant differences in constitutive NOS activity, meanwhile its expression evaluated by western blot was lower than controls. The histochemical and immunohistochemical studies support these results.

Conclusions: NO, is a free radical that acts as a neurotoxic agent, seems to have a crucial role in the development of ROP after PA. The application of methylene blue as a therapeutic strategy showed a strong protective effect inhibiting the constitutive NOS activity and its expression. This finding stimulates future studies with the aim of using MB in order to avoid or decrease retinal damage.

Key words: retina - nitric oxide - ROP - experimental model - methylene blue

sodio y en consecuencia la liberación de NO por activación de la óxido nítrico sintasa (NOS). Esta presenta 2 isoenzimas constitutivas denominadas nNOS y eNOS y una inducible, iNOS. La nNOS es calcio-calmodulina dependiente, y se activa a medio y largo plazo, generando especies reactivas del oxígeno (ROS), al igual que la iNOS. La eNOS genera a corto plazo vasodilatación en respuesta a la hipoxia-isquemia^(10,11,12).

El NO es causante de daño cerebral durante la isquemia, dado que las ROS inducen la activación de lipasas, fosfolipasas, proteasas y proteína-quinasas^(13,14) y dado que la retina es rica en ácidos grasos rápidamente peroxidables, la hace particularmente vulnerable al daño oxidativo^(15,16,17,18). En nuestro modelo hemos observado un significativo aumento de la expresión de NO en retinas isquémicas en neuronas amácrinas, horizontales, ganglionares y células de Müller. El NO, entonces, genera nitrosilación proteica desencadenando neurotoxicidad⁽¹²⁾. Por otra parte, se ha demostrado que la activación del factor de transcripción inducible por la hipoxia (HIF) por sus heterodímeros, Hif-1 α (citoplasmático) y Hif-1 β (nuclear) se unen activando numerosos genes entre los cuales se encuentran los que codifican para la NOS⁽¹⁸⁾.

El tratamiento más efectivo para las afecciones producidas por la AP sería la prevención, sin embargo, dadas las causas que la provocan, es imprescindible la evaluación de estrategias terapéuticas que prevengan

el daño neurológico y oftalmológico a largo plazo, entre las cuales se propone la utilización de azul de metileno (AM).

El AM es el cloruro de tetrametilitionina, un derivado de la fenotiacina con diversos usos en diagnóstico y tratamiento (metahemoglobinemia) ⁽¹⁹⁾. El AM actúa como una sustancia reductora antioxidante por su capacidad de aceptar electrones. Acepta electrones provenientes de NAD y FAD que los transfieren al oxígeno por vía no enzimática ⁽²⁰⁾. El AM intracelular reducido puede oxidarse en presencia de oxígeno molecular ⁽²¹⁾. También se observó que AM inhibe las enzimas NADPH-oxidasa y mieloperoxidasa ⁽²²⁾. En el daño oxidativo sobre la membrana celular, el AM actuaría en forma competitiva con el oxígeno molecular por las oxidasas tisulares ^(23,24) y su consecuente reducción a superóxido. El AM se oxida a leucod-derivados eliminándose como leucometileno por orina, bilis, heces y otras secreciones ⁽²⁵⁾. La dosis tóxica mínima de AM es de 5mg/kg i.v. provocando anemia, hiperbilirrubinemia y reticulocitosis.

Objetivo

Analizar la aplicación de azul de metileno (AM) como potencial estrategia terapéutica para lograr inhibir la actividad de la enzima óxido nítrico sintasa, desencadenante de las alteraciones estructurales de la retina generadas por la asfixia perinatal.

Materiales y Métodos

Modelo de desarrollo de RPI por asfixia perinatal (AP):
Animales

En todos los casos se utilizaron ratas de la cepa Sprague-Dawley, con calidad genética y sanitaria certificada en el bioterio de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad de Buenos Aires.

Inducción de la asfixia: Se utilizaron ratas preñadas (n = 13) en el último día de gestación (22 días). De estas, 4 fueron destinadas para obtener crías controles, 4 cuyas crías fueron sometidas a asfixia perinatal (AP) severa y las restantes 5 recibieron azul de metileno (2mg/kg), aplicado i.p. en 2 dosis, 30 y 5 minutos antes de la inducción de AP. Las mismas fueron anestesiadas con hidrato de cloral 28% P/V (0.1ml/100g/peso); y rápidamente histerectomizadas. Posteriormente, los fetos aún contenidos dentro del

útero extirpado, se sumergieron durante 20 minutos en agua a 37°C (asfixia perinatal severa, AP).

Inmediatamente luego de la AP, los fetos fueron extraídos del útero, secados de sus fluidos y estimulados manualmente a respirar.

Se procedió entonces a ligar el cordón umbilical de los recién nacidos, y se mantuvieron bajo observación durante 40-80 minutos. Los sobrevivientes fueron colocados con una rata madre sustituta (la cual tuvo cría normalmente el mismo día), reemplazando parte de sus recién nacidos por los experimentales asfícticos no tratados y tratados con AM, previamente identificados. Se consideraron animales experimentales únicamente aquellos que cumplieron con una longitud occipitocaudal > 41 mm; y peso > 5 g. En el presente estudio se utilizaron solamente ratas macho para evitar la influencia de los estrógenos, generándose los siguientes grupos experimentales: a) Controles (CTL); b) AP durante 20 minutos a 37°C (AP) y c) AP durante 20 minutos a 37°C, con aplicación previa de AM.

El modelo animal utilizado ha sido aprobado por Comités de Ética para el manejo de animales de experimentación del país y del extranjero: por UBA (CICUAL), Buenos Aires, Argentina, por el del Karolinska Institutet, Estocolmo, Suecia y por el del Akademisch Ziekenhuis Maastricht (AzM), Maastricht, Países Bajos.

Obtención del tejido: Cuando los 3 grupos cumplieron 30 días de edad, los animales fueron anestesiados con hidrato de cloral 28% P/V (0.1ml/100g/peso) por vía intraperitoneal, sacrificados y enucleados. Luego, se descartaron los polos anteriores de los ojos y los cristalinos, para facilitar la fijación de los polos posteriores que contienen las retinas. La fijación se realizó por inmersión de las mismas en una solución de paraformaldehído al 4% en buffer fosfato 0,1M pH 7,4 por 24 horas a 4°C. Luego se procedió con el material de estudio de la siguiente manera:

Procesamiento de los tejidos para Microscopía Óptica (M.O.)

Histoquímica e Inmunohistoquímica: Los bloques de tejido fueron crioprotectados en sacarosa al 10%, 20% y 30% durante 3 días sucesivos. Los bloques fueron posteriormente embebidos en Tisseu tec®, congelados a -70°C y cortados en secciones de 20 µm de espesor con un crióstato Leitz "Lauda". Las mismas se

montaron en portaobjetos que previamente se incluyeron en gelatina al 3% y se procesaron para las siguientes técnicas:

Inmunohistoquímica: Técnica de

Peroxidasa-antiperoxidasa (PAP). Detalles de esta técnica se pueden encontrar en Sternberger & Sternberger's PAP, 1986 (26).

Se utilizaron como anticuerpos (Ac) primarios: Ac anti-nNOS (isoforma neuronal de la enzima óxido nítrico sintasa), anticuerpo policlonal de conejo en una dilución de 1:1000 (27).

Histoquímica: Técnica de

Nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato diaforasa

Permite verificar en forma indirecta, la presencia de la enzima NOS, ya que el NADPH es su cofactor. La técnica consiste en la combinación de NADPH-d 1mg/ml y el colorante nitroblue de tetrazolio 0.1 mg/ml. Luego las secciones fueron incubadas en una estufa a 37°C durante un período de 1-2 horas. Se realizaron 2 lavados de 5 minutos con PBS para eliminar el exceso de colorante. Posteriormente, los portaobjetos fueron montados utilizando PBS/glicerol. El grado de reacción fue monitoreado mediante M.O (28, 29, 30)

Obtención del tejido para Actividad enzimática y Western Blot.

Se extrajeron las retinas, se pesaron y luego fueron colocadas en tubos Eppendorf. Inmediatamente los tejidos fueron congelados sobre hielo seco y conservados en un congelador de -70°C hasta su homogenización.

Procesamiento del tejido para actividad

enzimática de la NOS. Esta técnica se basa en la medida indirecta de la concentración de óxido nítrico a través de la medición de la actividad enzimática de la proteína óxido nítrico sintasa (NOS) (31, 32).

Procesamiento del tejido para Western blot.

Se siguió el procedimiento descrito por Rodrigo, 2001 (45). Se homogeneizaron en buffer RIPA con agregado de inhibidores de proteasas y se centrifugará 30 minutos a 15,000 rpm. Se guardó el sobrenadante a -70°C para estudio de proteínas celulares totales. Mediante la técnica de Bradford se determinó la concentración de proteínas. Las proteínas se separaron electroforéticamente en geles de acrilamida-bisacrilamida al 7,5%. Todas las calles del gel fueron cargadas con la misma cantidad de proteínas verificándose posteriormente con anticuerpo anti β -actina. Las proteínas fueron transferidas electroforéticamente a una membrana de nitrocelulosa que se bloqueó con leche descremada e incubó toda la

noche con los anticuerpos primarios dirigidos contra nNOS. Luego se incubó con anticuerpo secundario unido a HRP (Sigma) para ser revelado por quimioluminiscencia (ECL Western Blotting Detection System, Amersham).

Análisis de imágenes y estadística. Las imágenes obtenidas por microscopía óptica, así como las bandas de proteínas obtenidas en los Western Blots, fueron analizadas mediante un programa de análisis por imágenes computarizado (ScionImage). Se determinó la densidad óptica relativa (DOR) mediante inmunomarcación para nNOS, Área y Número de células ganglionares y amácrinas Inmunorreactivas para nNOS en secciones de retina de 400 μ m de largo. Se determinó la densidad óptica relativa (DOR) mediante marcación para NADPH-diaforasa, Área y Número de células amácrinas reactivas para NADPH-diaforasa en secciones de retina de 400 μ m de largo.

Todas las determinaciones fueron evaluadas por análisis de varianza de una vía (ANOVA) seguidos de test de Fisher. Las diferencias fueron consideradas significativas para un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Actividad enzimática de la NOS constitutiva:

En homogenatos de retinas de 30 días se observó que la actividad enzimática para NOS constitutiva se incrementa significativamente en el grupo AP (10,85 \pm 0,4 pmol/min/mg de proteína) vs. CTL (9,07 \pm 0,3 pmol/min/mg de proteína), y con un descenso significativo en el grupo AM (8,21 \pm 0,2 pmol/min/mg de proteína) vs. CTL (Figura 1).

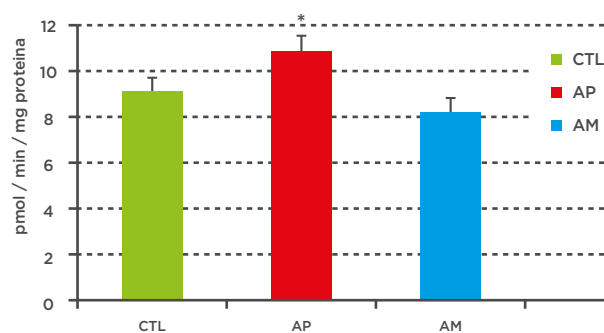


Figura 1. Actividad enzimática de la NOS constitutiva. Se observa aumento significativo en el grupo AP con respecto a CTL; y sin que haya cambios significativos en AM vs. CTL.

Western blot: Expresión de nNOS:

Se evaluaron homogenatos de retina de animales CTL, AP y AM de 30 días. Sobre las bandas de inmunorreactividad para nNOS correspondientes a 155 kDa, se midió la densidad óptica relativa (densitometría), obteniéndose un aumento significativo de 28% en AP respecto al CTL. En el grupo tratado con AM se evidenció una reducción significativa de 60% en la expresión de esta proteína con respecto al CTL.

Histoquímica para Nicotinamida - Adenina - Dinucleótido - fosfato - diaforasa (NADPH-d)

En todas las secciones de retinas de los diferentes grupos se observó reacción NADPH-d positiva en los somas de las neuronas amácrinas de la capa nuclear interna, así como en sus prolongaciones en la capa plexiforme interna (Figura 3a).

Las retinas del grupo AP presentaron un aumento significativo del 50% en el número de neuronas amácrinas con reacción positiva a NADPH-d por campo comparado con el grupo CTL (Figura 3b). Además, estas células presentaron mayor densidad óptica relativa (D.O.R) con un aumento significativo del 33% en AP vs. CTL, así como un aumento significativo del 13% en el área celular y un aumento significativo del 26% en el área reactiva (Figura 3b). En las retinas del grupo AM no se observaron cambios significativos respecto al CTL en cuanto al área celular, área reactiva, o D.O.R.. Sólo se evidenció una disminución significativa del 25% en el número de neuronas amácrinas por campo en el grupo AM respecto al CTL (Figura 3b).

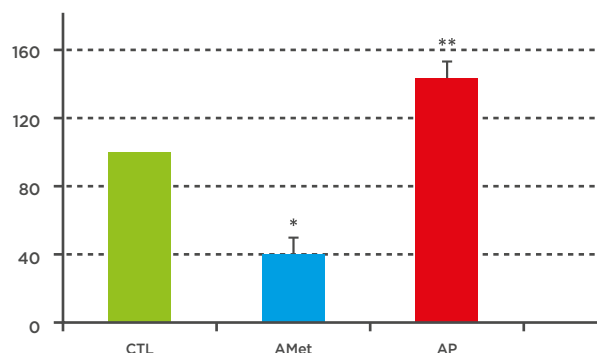


Figura 2. Expresión de nNOS. Se observan aumentos significativos en el grupo AP con respecto a CTL; y una disminución significativa en AM vs. CTL.

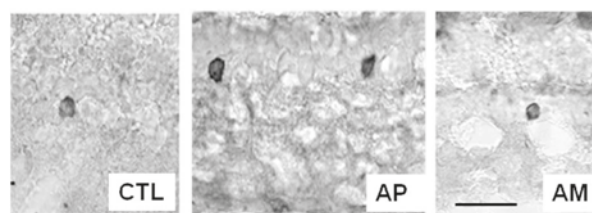


Figura 3a. Histoquímica para NADPH-diaforasa. Se observó reacción positiva en la capa plexiforme interna y en las neuronas amácrinas. Nótese una mayor reactividad en la capa plexiforme interna, mayor reactividad y número de neuronas teñidas por campo en la capa nuclear interna y la tinción de vasos en IR de animales AP. Barra = 30 μ

D.O.R. (área reactiva)	Área Reactiva (μ ²)	D.O.R. (área celular)	Área Celular (μ ²)	Número de células/campo	
0,48±0,07	54,01±2,35	0,45±0,16	84,52±2,02	2,00±0,20	CTL
0,63±0,04*	68,68±1,89*	0,60±0,05*	95,14±1,52*	3,07±0,18*	AP
0,49±0,36	55,22±3,48	0,48±0,13	89,14±2,71	1,49±0,16*	AM

Figura 3b. Determinación de parámetros morfométricos de células amácrinas. Retinas de animales de los tres grupos experimentales teñidas con la técnica de NADPH-diaforasa, fueron analizadas utilizando un programa de análisis morfométrico (Scion-Image) y los resultados fueron evaluados en forma estadística (ANOVA). Se utilizaron retinas de tres animales por grupo experimental, analizándose 6-7 secciones por animal. Los valores representan la media ± el error estándar. * p<0.05.

Inmunohistoquímica: Anticuerpo contra la Óxido Nítrico Sintasa neuronal (nNOS)

Las retinas de 30 días del grupo AP presentaron un aumento en la inmunorreactividad para nNOS, en somas de neuronas amácrinas y ganglionares, y en la capa plexiforme interna, donde se encuentran las prolongaciones dendríticas de las neuronas amácrinas, con respecto al CTL (Figura 4). Mediante estudios morfométricos se evidenció un aumento significativo del 75% en el número de células amácrinas por campo, del 73% en su D.O.R. y del 100% en el área celular en AP comparados con el grupo CTL (Figura 4 y 5). En el caso de las células ganglionares se determinó un aumento significativo del 81% en el número de células por campo, del 15% en su D.O.R. y del 7% en el área celular de AP respecto al grupo CTL (Figura 4 y 5). El grupo AM no mostró cambios significativos respecto al CTL en ninguno de los parámetros estudiados en ambos tipos celulares (Figura 4 y 5).

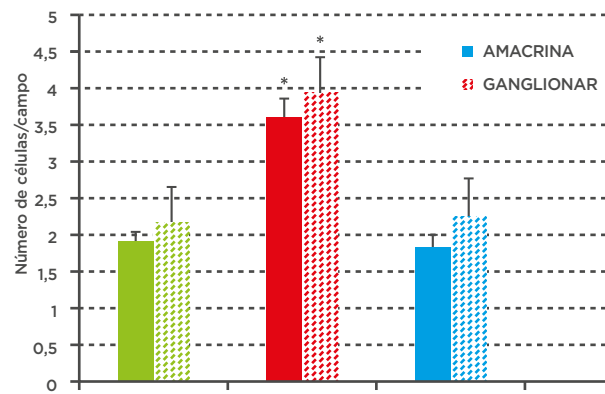


Figura 4. Inmunohistoquímica para nNOS. Nótese reacción positiva en las neuronas amácrinas y en las neuronas ganglionares. Se observaron cambios significativos en la D.O.R. y en el área celular de neuronas amácrinas y ganglionares del grupo AP vs. CTL. No se observaron cambios significativos en AM con respecto a CTL. Barra= 30 μ

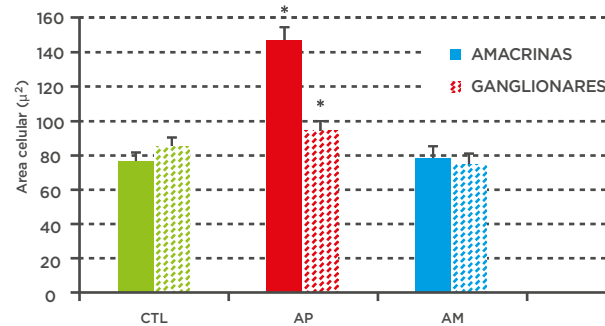
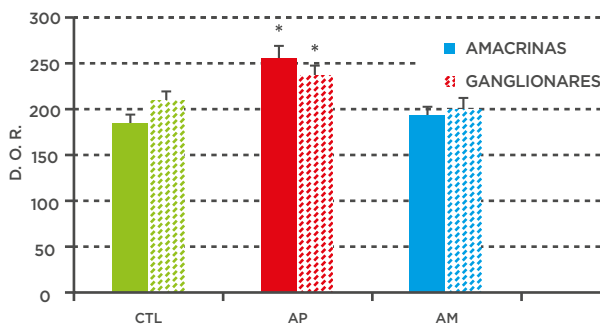


Figura 5. Inmunohistoquímica para nNOS. Se observaron cambios significativos en la D.O.R. y en el área celular de neuronas amácrinas y ganglionares del grupo AP vs. CTL. No se observaron cambios significativos en AM con respecto a CTL.

Conclusiones

- (1) El NO es un importante agente neurotóxico en el desarrollo de RPI por AP.
- (2) A los 30 días de la AP se observó un aumento significativo de la actividad enzimática de la NOS constitutiva y de la expresión de la nNOS.
- (3) A los 30 días de la AP, la nNOS se encuentra aumentada significativamente en neuronas amácrinas y ganglionares al compararse con el CTL.
- (4) La aplicación intraperitoneal de azul de metileno previa a la inducción de AP, previene las variaciones en la actividad de NOS constitutiva, expresión y localización de nNOS observadas en la retina AP. Estos resultados sostienen la hipótesis que la aplicación de AM permite inhibir la cascada neurotóxica desencadenada al exacerbarse el sistema nitrérgico en la ROP.

Discusión

Este trabajo demuestra que el AM es un potencial agente efectivo contra los efectos de la asfixia generados por acción del NO quien contribuye al desarrollo de RPI.

Previamente ha sido descrito que el NO, producto de la actividad enzimática de la NOS constitutiva, aumenta en la retina a partir de los 21 días de la lesión ⁽¹²⁾. En este trabajo

se ha conseguido determinar que, mediante la aplicación de azul de metileno previamente a la inducción de AP, se bloquea la actividad de esta enzima inhibiendo la cascada neurotóxica dependiente del sistema nitrérgico.

Cuando se produce una lesión por hipoxia-isquemia en el SNC se desencadena en forma inmediata una cascada de eventos moleculares que conducen a la muerte celular por apoptosis o necrosis. El neurotransmisor excitatorio glutamato parece ser el principal responsable de la liberación masiva de NO, ya que al sobreactivar sus receptores NMDA y AMPA ⁽⁹⁾ genera un incremento del influjo de calcio a la célula y en consecuencia la liberación de NO por activación de la NOS. Además, la integridad de las membranas biológicas se ve afectada por la producción de ROS durante el proceso de reperfusión que es capaz de activar otras enzimas, como lipasas, fosfolipasas, proteasas y quinasas.

Estos mecanismos han sido descritos en la retina isquémica, ya que la misma es parte del SNC ^(15,16,17,18). El NO es generado en exceso en las neuronas amácrinas, horizontales, ganglionares, células de Müller y por el endotelio microvascular, es altamente tóxico formando ROS “per se” o reaccionando con otras ROS para formar el anión peroxinitrito ⁽¹²⁾. Consistente con lo expuesto, se ha demostrado que la activación del factor de transcripción inducible por la hipoxia (HIF) activa, mediante su heterodímero Hif-1 α (citoplasmático) - Hif-1 β (nuclear), la transcripción de numerosos genes entre los cuales se encuentran los que codifican para la NOS ⁽¹⁸⁾.

Las capas más internas de la retina son las más lábiles a la escasez de oxígeno ⁽¹⁸⁾. En esta región hemos localizado mayor expresión de nNOS en células amácrinas y ganglionares ⁽¹²⁾, en las cuales no se observaron cambios con la aplicación de AM. En trabajos previos, también hemos observado protección mediante el uso de hipotermia, pero en este caso sería por medio de la disminución del metabolismo, y por lo tanto de todos los sistemas enzimáticos incluyendo la NOS ⁽¹²⁾. Si bien tanto la hipotermia como el AM demuestran ser protectores, éste último agente actúa directamente sobre el sistema nitrérgico compitiendo con el NO por la unión del hierro en la guanidilato ciclasa soluble ⁽³³⁾, evitando el aumento de GMP cíclico y sus efectos negativos ^(34,35,36,37).

El NO es un compuesto altamente liposoluble, lo cual facilita su difusión a través de las membranas celulares. Éste se comporta como un radical libre altamente reactivo por tener un electrón no apareado capaz de generar

peroxinitrito (ONCO-) en presencia de formas de oxígeno reactivo como el anión superóxido (O₂⁻) que se produce por el estrés oxidativo en las membranas de las células hipóxicas ⁽³⁸⁾. Cuando el peroxinitrito reacciona con el hierro de ferroenzimas, desacopla la actividad de enzimas como la NOS afectando la cadena respiratoria mitocondrial. El estrés oxidativo que genera la hipoxia se ve modificado por la actividad antioxidante del AM compitiendo con el oxígeno por las oxidasas tisulares disminuyendo el daño oxidativo sobre la membrana celular.

Otras investigaciones que se han realizado para intentar disminuir el avance de la RPI ^(18,39,40) y de la ROP, con la aplicación de vitamina E ⁽⁴¹⁾, D-penicilamina ⁽⁴²⁾, allopurinol ⁽⁴³⁾, reducción de la exposición a la luz ⁽⁴⁴⁾ y suplementación de oxígeno ⁽⁴⁵⁾ demostraron resultados poco alentadores. En este contexto, ahondar en las posibilidades terapéuticas del AM, podría contribuir en la lucha contra la ROP, principal causa de ceguera evitable en niños.

Conclusión Final

El modelo de AP en rata resulta de gran utilidad para el estudio del desarrollo de RPI y de la fase II de la ROP. En este punto los resultados obtenidos afirman que en la retina hipóxico-isquémica, el NO cumple un rol importante en el desencadenamiento de eventos neurotóxicos, y que éstos son bloqueados con la aplicación de AM previo a la inducción de AP. Además, la aplicación de azul de metileno se postula como una nueva estrategia terapéutica la cual, validada como terapia, podría proporcionar una herramienta eficaz en la clínica, con la consiguiente prevención de daño neuronal provocado por la hipoxia-isquemia global.

Agradecimientos

Al Prof. José Rodrigo, al Dr. Ricardo Matéiz Murillo y al Dr. Alfredo Matéiz, del Instituto Cajal, Madrid, España, por la donación de anticuerpos contra nNOS. A la Srta. Africa Sandonis Consuegra y al Sr. Etelvino Sánchez Pastor por su excelente colaboración técnica. Este trabajo ha sido subsidiado por la Universidad de Buenos Aires, Argentina, UBACyT 2010-2012 GC.

Referencias

- 1- American Psychiatric Association (1987). *Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM III)*, Third Edition, Washington, DC. USA
- 2- Younkun D. (1992). Hypoxic-ischemic brain injury of the newborn-state-ment of the problem and overview. *Brain Pathology* 2: 209-210.
- 3- Rey-Funes M, Ibarra ME, Dorfman VB, López EM, López-Costa JJ, Coirini H, Loidl CF.(2010) Hypothermia prevents the development of ischemic proliferative retinopathy induced by severe perinatal asphyxia. *Exp Eye Res.* 2010 Jan;90(1):113-20. Epub 2009 Sep 26
- 4- Rey Funes M, Capani F, López E.M., López-Costa J.J., Pelayes D, Zarate J., Loidl C.F., Coirini H. (2003) Retinopathy of prematurity in a model of perinatal asphyxia: effects of cold treatment. *Society for Neuroscience*. New Orleans, november 8-12.
- 5- Palmer E.A., Flynn J.T., Hardy R.J., Phelps D.L. (1991) The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 98:1628-1640.
- 6- Wright K., Anderson M.E., Walker E., Lorch V. (1998) Should Fewer Premature Infants Be Screened for ROP. *Pediatric* vol 102 N°1: 31-35.
- 7- Gilbert C.I. (2001) Childhood Blindness in the context of VISION 2020-the right to sight. *Bull WHO Org.*;79(3):227-232.
- 8- Farooqui A, Haun S and Horrocks L (1994) Ischemia and Hypoxia. In *Basic Neurochemistry*, 5th Ed, edited by Siegel G. Raven Press, Ltd, NY, USA.
- 9- Farooqui L, Farooqui AA, (1991). Excitatory aminoacid receptors, neural membrane phospholipid metabolism and neurological disorders. *Brain Res Rev.* 16: 171-191.
- 10 -Bredt D, Hwang P, Snyder S. (1990) Localization of nitric oxide synthase indicating a neural role for nitric oxide. *Nature* 347: 768-770.
- 11- Moncada S and Higgs A (1993) The L-arginine-nitric oxide pathway. *New Engl. J. Med.* 329: 2002-2012.
- 12- Rey-Funes M, Ibarra ME, Dorfman VB, Serrano J, Fernández AP, Martínez-Murillo R, Martínez A, Coirini H, Rodrigo J, Loidl CF. (2011) Hypothermia prevents nitric oxide system changes in retina induced by severe perinatal asphyxia. *J Neurosci Res.* 2011 May;89(5):729-43. doi: 10.1002/jnr.22556. Epub 2011 Feb 17
- 13- Beckman J.S., Beckman T.W., Chen J., Marshall P.A., Freeman B.A. (1990) Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: Implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87: 1620-1624.
- 14- Dawson, V.L., Dawson, T.M., London, D.B., Bredt, D.S., Snyder, S.H. (1991). Nitric oxide mediates glutamate neurotoxicity in primary cordical cultures. *Proc Natl Acad Sci USA.* 88: 6368-6371.
- 15- Szabo ME, Droy Lefaix MT, Doly M, Braquet P. (1992). Ischaemia and reperfusion induced Na⁺, K⁺, Ca²⁺ and Mg²⁺ shifts in rat retina: effects of two free radical scavengers SOD and EGB 761. *Exp. Eye Res.* 55: 39-45.
- 16-Goldstein IM, Ostwald P, Roth S. (1996) Nitric oxide: a review of its role in retinal function and disease. *Vision Res.* 36: 2979-2994.
- 17- Sennlaub F, Courtois Y (2001). Inducible nitric oxide synthase mediates retinal apoptosis in ischemic proliferative retinopathy. *Journal of Neuroscience* 22 (10); 3987-3993.
- 18- Osborne N, Casson R, Chidlow G, Graham M, Melena J. (2004). Retinal ischemia: mechanism of damage and potential therapeutic strategies. *Retinal Eye Res.* 23: 91-147.
- 19- Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. (1999) Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. *Ann Emerg Med*; 34:646-56.
- 20- Metz EN, Balcerzak SP, Sagone AL Jr. Mechanisms of methylene blue stimulation of the hexose monophosphate shunt in erythrocytes. *J Clin Invest* 1976; 58: 797-802.
- 21- McCord JM, Fridovich I. The utility of superoxide dismutase in studying free radical reactions. II. The mechanism of mediation of cytochrome c reduction by variety of electron carriers. *J Biol Chem* 1970; 245: 1374-1377.
- 22- Heydrick SJ, Reed KL, Cohen PA, Aarons CB, Gower AC, Becker JM, Stucchi AF. (2007) Intraperitoneal administration of methylene blue attenuates oxidative stress, increases peritoneal fibrinolysis, and inhibits intraabdominal adhesion formation. *J Surg Res. Dec*;143(2):311-9. Epub 2007 Sep 10.
- 23- Salaris SC, Babbs CF, Vorhees WD. (1991) Methylene blue as an inhibitor of superoxide generation by xanthine oxidase. *Biochem Pharmacol*; 42:171-174.
- 24- Aksu B, Umit H, Kanter M, Guzel A, Aktas C, Civelek S, Uzun H. (2010) Effects of methylene blue in reducing cholestatic oxidative stress and hepatic damage after bile-duct ligation in rats. *Acta Histochem.* May;112(3):259-69.
- 25- Peter C, Hongwan D, Kupfer A, Lauterburg BH. (2000) Pharmacokinetics and organ distribution of intravenous and oral methylene blue. *Eur J Clin Pharmacol*; 56:247-50.
- 26- Sternberger L.A.S. (1986). *Immunohistochemistry*, 3^a edition, John Wiley, New York.
- 27- Uttenthal LO, Alonso D, Fernandez AP, Campbell RO, Moro MA, Leza JC, Lizasoain I, Esteban FJ, Barroso JB, Valderrama R, Pedrosa JA, Peinado MA, Serrano J, Richart A, Bentura ML, Santacana M, Martínez-Murillo R, Rodrigo J. (1998) Neuronal and inducible nitric oxide synthase and nitrotyrosine immunoreactivities in the cerebral cortex of the aging rat. *Microsc Res Tech.* 1;43(1):75-88
- 28- Pearse AG.(1964) The solitary active cells. Histochemical demonstration of damage-resistant nerve cells with a TPN-Diaphorase reaction. *Acta Neuropathol.* Jan 2;3:238-49.
- 29- Vincent SR, Kimura H. (1992) Histochemical mapping of nitric oxide synthase in the rat brain. *Neuroscience* ;46(4):755-84.
- 30- Rey-Funes M. (2005) "Alteraciones moleculares y celulares en la retina de ratas sometidas a asfisia perinatal" Tesis de Maestría en Biología Molecular Médica, Universidad de Buenos Aires.
- 31- Radomski MW, Vallance PJ, Moncada S (1993) Modulation of platelet adhesion to human vascular endothelium by the constitutive and cytokine-inducible nitric oxide synthases. *Cardiovas Res* 27: 1380-1382.
- 32- Rodrigo J, Alonso D, Fernández AP, Serrano J, Richart A, López J.C., Santacana M, Martínez-Murillo R, Ventura M.L., Ghiglione M., Uttenthal L.O.(2001) Neuronal and inducible nitric oxide synthase expression and protein nitration in rat cerebellum after oxygen and glucose deprivation. *Brain Res.* 909: 20-45.
- 33- Mayer B, Brunner F, Schmidt K. (1994) Novel actions of methylene blue. *Eur Heart J.* 14(Suppl.):22-26.
- 34- Yiu P, Robin J, Pattison CW. (1999) Reversal of refractory hypotension with single dose methylene blue after coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 118:194-195.
- 35- Argenziano M, Chen JM, Choudhri AF, Cullinane S, Garfein E, Weinberg AD, Smith CR Jr, Rose EA, Landry DW, Oz MC. (1998) Management of vasodilatory shock after cardiac surgery: identification of predisposing factors and use of a novel pressor agent. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 116(6):973-980.
- 36- Marczin N, Ryan US, Catravas JD. (1992) Methylene blue inhibits nitrovasodilator- and endothelium-derived relaxing factor-induced cyclic GMP accumulation in cultured pulmonary arterial smooth muscle cells via generation of superoxide anion. *J Pharmacol Exp Ther*;263:170-9.
- 37- Gruetter CA, Kadowitz PJ, Ignarro LJ. (1981) Methylene blue inhibits coronary arterial relaxation and guanylate cyclase activation by nitroglycerin, sodium nitrite, and amyl nitrite. *Can J Physiol Pharmacol*;59:150-6.
- 38- Ignarro L, Murad F, (1995) Nitric oxide: biochemistry, molecular biology, and therapeutic implications. *Advances in Pharmacology*, Vol. 34. Academic Press
- 39- Wilkinson-Berka JL, Alousis NS, Kelly DJ, Gilbert RE (2003) COX-2 inhibition and retinal angiogenesis in a mouse model of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*;44(3):974-9
- 40- Porta M, Allione A. (2004) Current approaches and perspectives in the medical treatment of diabetic retinopathy. *Pharmacol Ther*;103 (2):167-177.
- 41- Raju TN, Langenberg P, Bhutani V, Quinn G (1997) Vitamin E prophylaxis to reduce ROP: a reappraisal of published trials. *J Pediatrics* 131 (6):844-850
- 42- Phelps DL, Lakatos L, Watts JL.(2000). D-Penicillamine for preventing retinopathy in preterm infants. *The Cochrane library*.
- 43- Russell GA, Cooke RW. (1995) Randomised controlled trial of allopurinol prophylaxis in very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.*;73(1):F27-31.
- 44- Phelps DL, Watts JL (1997). Early light reduction to prevent retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. In *The Cochrane Library*, Issue 1 Oxford.
- 45- STOP ROP Multicenter Trial (2000). Supplemental therapeutic oxygen for retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics*; 105(2):295-310.

Nomenclatura actual en la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) de Polo Posterior



Dr. Andrés F. Lasave ⁽¹⁾

Departamento de Retina y Vitreo, Clínica Privada de Ojos, Mar del Plata, Argentina⁽¹⁾.

El autor declara que no es propietario ni tiene interés financiero con ninguno de los productos, equipos o técnicas descriptas en este artículo.

Correspondencia: Andrés F Lasave, MD. Departamento de Retina y Vitreo, Clínica Privada de Ojos, Calle Salta 1415, CP 7600, Mar del Plata, Argentina.

Teléfono: +54 (223) 410-1510. Fax: +54 (223) 410-1520

E-mail: andreslasave@gmail.com

Introducción

La Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) constituye el mayor avance tecnológico de los últimos años en el mundo de la oftalmología moderna, convirtiéndose en el método diagnóstico por excelencia para el análisis y seguimiento de las enfermedades que afectan la retina y el nervio óptico.

El OCT es un dispositivo no invasivo y de no contacto que permite captar imágenes in vivo de la retina. Es además poseedor de una inquietante capacidad de evolución ya que su tecnología aún se encuentra en constante desarrollo pudiendo lograr, probablemente en un tiempo no muy lejano, la obtención de cortes digitales histológicos perfectos que - por su capacidad de resolución - podrían superar en detalle y en durabilidad a los cortes histológicos cadavéricos de la retina. Hasta el advenimiento del OCT, las técnicas de imagen ocular disponibles no ofrecían suficiente resolución de profundidad para el segmento posterior y, por entonces, no existía ningún equipo capaz de generar cortes anatómicos transversales de la retina ⁽¹⁻³⁾. En el año 1991 investigadores del Instituto de Tecnología de Harvard y

de la Universidad Tufts en Massachusetts desarrollaron el prototipo inicial de esta herramienta generando la necesidad de incorporar tanto aplicaciones como un campo de exploración adecuado para el desarrollo de este novedoso instrumento. En el mismo año, Huang y colaboradores (cols) ⁽¹⁾ demostraron que esta nueva tecnología era capaz de proporcionar imágenes de microestructuras biológicas tisulares en seres humanos con la posibilidad firme de ser aplicable en algunas ramas de la medicina; como pronto sucedió en cardiología y especialmente en oftalmología ⁽¹⁾. Los autores describieron un sistema basado en la interferometría de baja coherencia con tecnología Time Domain (Dominio del tiempo) que lograba secuencias de imágenes con una resolución de 17 micras (μm) necesitando 1,25 segundos para realizar un A-scan ⁽¹⁾. Este sistema requería realizar 150 A-scans para lograr una imagen, por lo tanto se necesitaban 190 segundos para obtenerla. Durante los primeros ensayos de OCT retinal, las imágenes de corte axial fueron obtenidas in vitro, es decir, que se utilizaron ojos cadavéricos como modelos experimentales (especímenes in vitro)

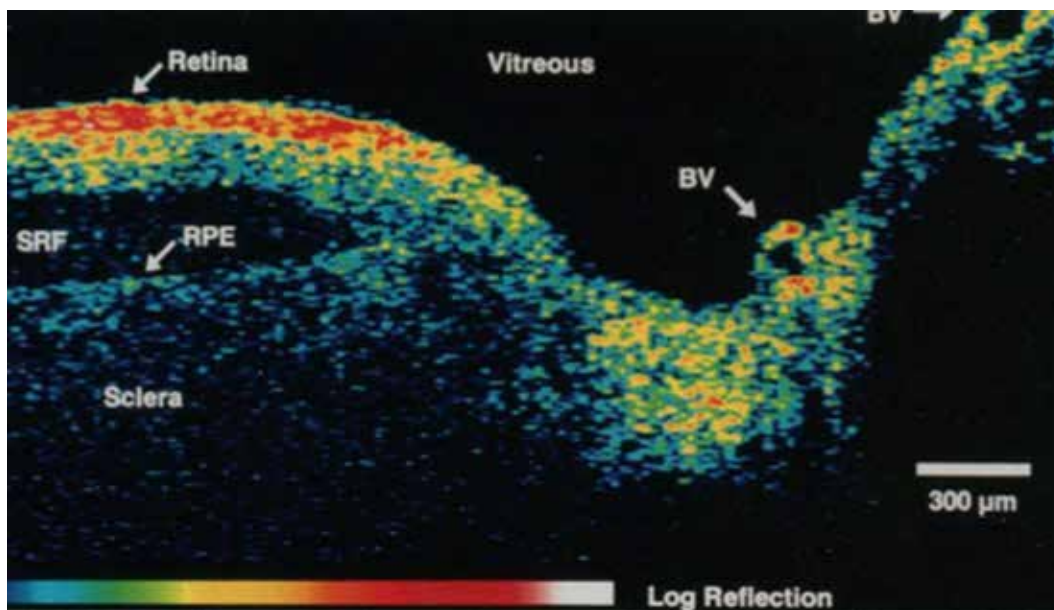


Figura 1. Tomografía de coherencia óptica (OCT) de retina humana in vitro. Imagen del prototipo tomográfico presentado en el año 1991. La imagen corresponde a una sección de la retina y nervio óptico sobre el haz papilomacular de un ojo cadavérico. Reportado por Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. *Optical coherence tomography. Science. 1991;254(5035):1178-1181.*

Así, se publica el primer reporte de OCT proporcionando imágenes bidimensionales in vitro de microestructuras tisulares internas como la arteria coronaria y un área peripapilar de la retina: dos hechos científica y clínicamente relevantes para la época y que marcarían el inicio de un cambio trascendental en el desarrollo de la oftalmología de nuestro tiempo⁽¹⁾.

La primera imagen retinal in vivo la obtuvieron dos grupos de investigadores en forma simultánea pero independientes, presentando un sistema compatible con la adquisición de estas imágenes a una velocidad superior de escaneo y durante un tiempo menor de exposición, lo cual permitía realizarlo sin causar daño sobre tejidos vivos. El hecho ocurrió en el año 1993 y estas demostraciones estuvieron a cargo de Fercher y cols⁽³⁾ y de Swanson y cols⁽⁴⁾, respectivamente. Desde entonces se intensificaron las investigaciones para intentar extrapolar estos hallazgos a la población general. Así, en el año 1995, llega al mercado el primer dispositivo comercial para visualización in vivo del segmento posterior (Humphrey Instruments, Dublin, CA). En muy poco tiempo la tecnología fue transferida a la industria e introducida comercialmente para diagnóstico oftalmológico en el año 1996 (Carl Zeiss Meditec,

Dublin, CA). También durante este año, Hee y cols⁽⁵⁾ describieron el uso clínico del OCT como herramienta diagnóstica con un escaner capaz de lograr 100 A-scans en sólo 2,3 segundos. Sin embargo, el boom comercial y la expansión mundial comienza a sentirse en el 2001 - 5 años después - con la llegada de una tercera generación de equipos cuyas "estrellas" fueron la revolucionaria resolución de imágenes en cortes transversales de la retina, de apenas 15 micras de resolución, y su rápida aceleración de escaneo de 400 A scan por segundo; su nombre comercial: Stratus, de Carl Zeiss (Stratus OCT; Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA). La aceptación general de los oftalmólogos fue casi inmediata y, a partir de allí, todo lo relacionado a esta tecnología ha ido evolucionando favorablemente y, ya en el 2006, se desarrollaron los sistemas de alta definición apareciendo en escena el Spectral Domain (SD) OCT (Cirrus HD Spectral Domain, Carl Zeiss-Meditec, Dublin, CA) o sus análogos como Spectralis OCT (Heidelberg Engineering, Vista, CA), Topcon 2000 3D (Topcon Corporation, Tokyo, Japan), Optovue (Optovue Inc, Fremont, CA) y nuevas industrias emergentes. Desde esta novedosa irrupción en el mercado comercial los nuevos equipos con tecnología Spectral Domain han sido los sucesores

naturales de la tecnología Time Domain. La diferencia tecnológica es tan marcada que actualmente, aquella revolucionaria resolución de imágenes del Time Domain ha quedado prácticamente obsoleta. Aunque en la actualidad, aquellos equipos siguen siendo una herramienta diagnóstica suficiente para el oftalmólogo general. El SD OCT con una resolución axial entre 3 y 10 μm , según el equipamiento utilizado, provee la

visualización más real, detallada y minuciosa de la arquitectura retinal que cualquier otra técnica o tecnología disponible ^(1,5-6). La asombrosa velocidad de escaneo (pasando de 400 A scans por segundo a 50.000 A scans por segundo) y la resolución axial sin precedentes (de 15-10 micras a entre 3 y 10 micras) han permitido la evaluación ultramicroscópica completa del polo posterior en una escala espacial extremadamente fina.

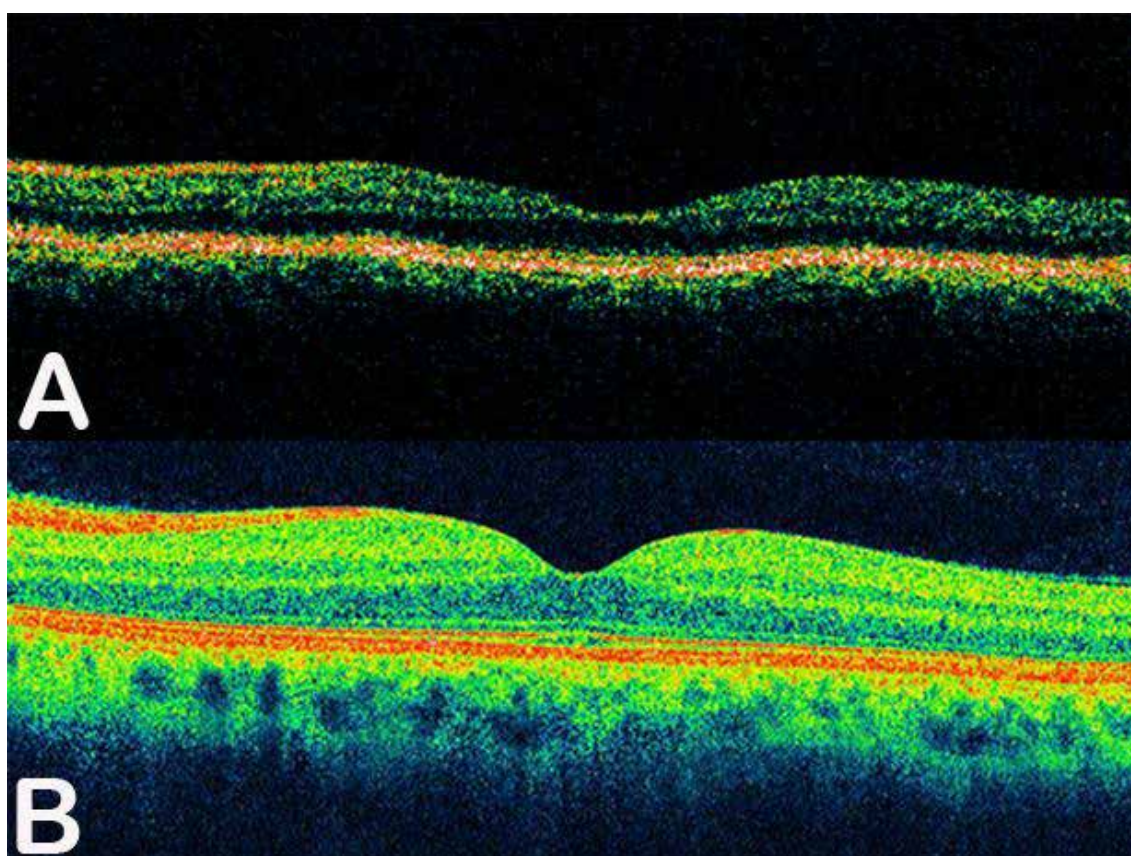


Figura 2. Corte axial macular de tomografía coherencia óptica (OCT) con tecnologías time domain y spectral domain en ojos normales. A) Corte axial macular normal con Stratus OCT (time domain). B) Corte axial macular normal con Cirrus Spectral Domain OCT. Note la definición y nitidez de las bandas externas de los fotorreceptores que proporciona el corte axial del OCT comparando ejemplos de ojos sanos con ambas tecnologías.

Actualmente, en algunas situaciones, como por ejemplo: complementar u orientar el diagnóstico clínico de una enfermedad, justificar nuevas terapias, detener procedimientos invasivos, o bien para decidir una conducta quirúrgica, existe entre los especialistas vitreoretinales un alto grado de dependencia en los resultados de las imágenes de OCT ⁽⁷⁻¹⁰⁾. La búsqueda en la adecuada

interpretación de estas imágenes ha sufrido algunas modificaciones interpretativas de acuerdo a la evolución del desarrollo que han ido presentando los equipos a lo largo del tiempo. Uno de los objetivos de esta revisión es describir y analizar la nomenclatura actualizada para la interpretación de las imágenes de OCT en el área macular.

Interpretación de las Imágenes

Para interpretar adecuadamente las imágenes de OCT sólo se requiere entender la anatomía normal del fondo de ojo. Los cortes axiales permiten obtener una “biopsia óptica” de la superficie en estudio, logrando delinear con gran detalle las numerosas capas de la retina (Figura 3).

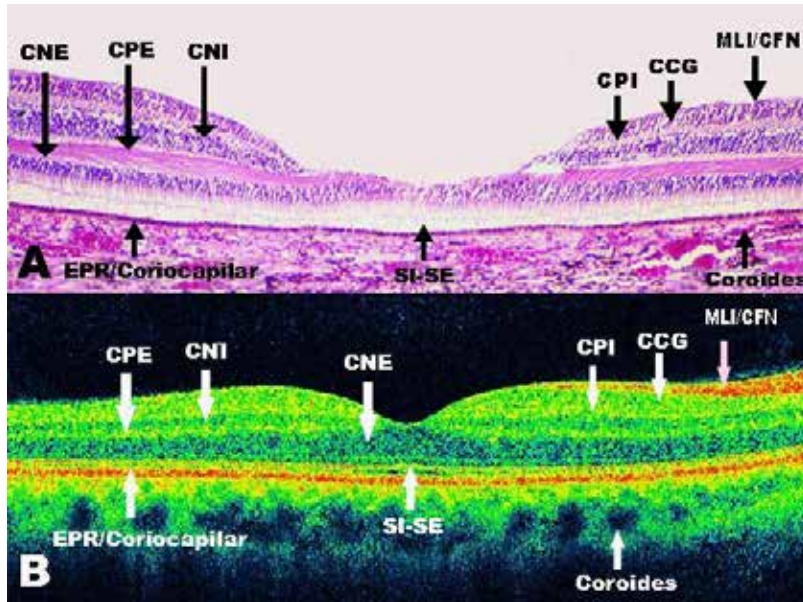


Figura 3. Evaluación de equivalencias anatómicas entre un corte histológico post-mortem del área macular y un corte axial del área macular con spectral domain OCT en ojos con características normales. A) Anatomía patológica del área macular en ojo normal. B) Corte axial macular normal con SD-OCT. Abreviaturas: MLI/CFN, membrana limitante interna/capa de fibras nerviosas; CCG, capa de células ganglionares; CNI, capa nuclear interna; CPI, capa plexiforme interna; CPE, capa plexiforme externa; SI-SE, segmentos externos / segmentos internos de los fotorreceptores, (capa miode, elipsoide y segmentos externos); CNE, capa nuclear externa, EPR, epitelio pigmentario de la retina.

A pesar de haber sido innovadores y revolucionarios, los cortes axiales de los primeros equipos de OCT mostraron imágenes de baja calidad y poca resolución con líneas y bandas hipo e hiperreflectivas difusas difíciles de diferenciar. Sin embargo, se les fueron atribuyendo nombres de estructuras anatómicas medianamente identificables, que han ido variando según los autores^(1, 11-15). No sólo hubo discordancia entre los grupos de investigadores sino que también lo hubo entre publicaciones de un mismo grupo⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Cuando comenzaron a circular los primeros aparatos comerciales, las correlaciones anatómicas fueron adquiriendo un mayor consenso, con una aceptación más general, a medida que la tecnología ha ido evolucionando.

En 1995 Hee y cols⁽⁵⁾ describieron dos bandas hiperreflectivas principales en el corte axial macular. La primera, una capa interna separada del vítreo que ha sido interpretada como capa de fibras nerviosas y la segunda banda - limitando el

borde más externo del espesor macular - definido como el complejo epitelio pigmentario retinal (EPR)/coriocalilar. Desde el año 2001, con la introducción del Stratus OCT y sus análogos se logran certificar estas correlaciones anatómicas, y es posible interpretar el grosor casi completo del área macular. Aunque serán sólo algunas bandas las que no podrán ser identificadas con la tecnología *time domain* se ha demostrado que, justamente estas delgadas estructuras, podrían ser capaces de predecir el pronóstico funcional en la evolución natural de algunas patologías del polo posterior o durante la evaluación tomográfica - en un pre o postoperatorio - en el cual se encuentre involucrada el área macular. Por lo tanto, desde el año 2006, la tecnología spectral domain OCT agrega muy valiosa información a la ya establecida. Sobre el área foveolar es ahora posible observar la ubicación topográfica exacta de las 4 bandas externas (hipo e hiperreflectivas) que describen el estado anatómico y funcional del componente más relevante de la entramada estructura retinal: el fotorreceptor.

Cada fotorreceptor está formado por un terminal sináptico, cuerpo celular, y los segmentos internos (SI) y externos (SE) (Figura 4). El segmento interno de los fotorreceptores está constituido por una capa mioide y otra capa elipsoide. La capa mioide, que sería la banda hiporreflectiva inmediata a la membrana limitante externa (MLE)⁽¹⁹⁾ es el sitio donde se activa la síntesis proteica de la célula. Contiene ribosomas, retículo endoplásmico y aparato de Golgi pero muy pocas mitocondrias. La capa elipsoide en cambio es el motor energético de la microestructura para

lo cual se encuentra densamente poblada de mitocondrias. A diferencia de cualquier otra célula, las mitocondrias son más delgadas y alargadas, no con forma de riñón sino de bastón, y por su inmenso número se encuentran apretadas como en un pasillo estrecho, posicionadas una al lado de la otra paralelamente. Se cree que esta rica población mitocondrial, con su peculiar y estrecha organización, serían las responsables de la hiperreflectividad de esta banda que proporciona la imagen del OCT en el corte axial.

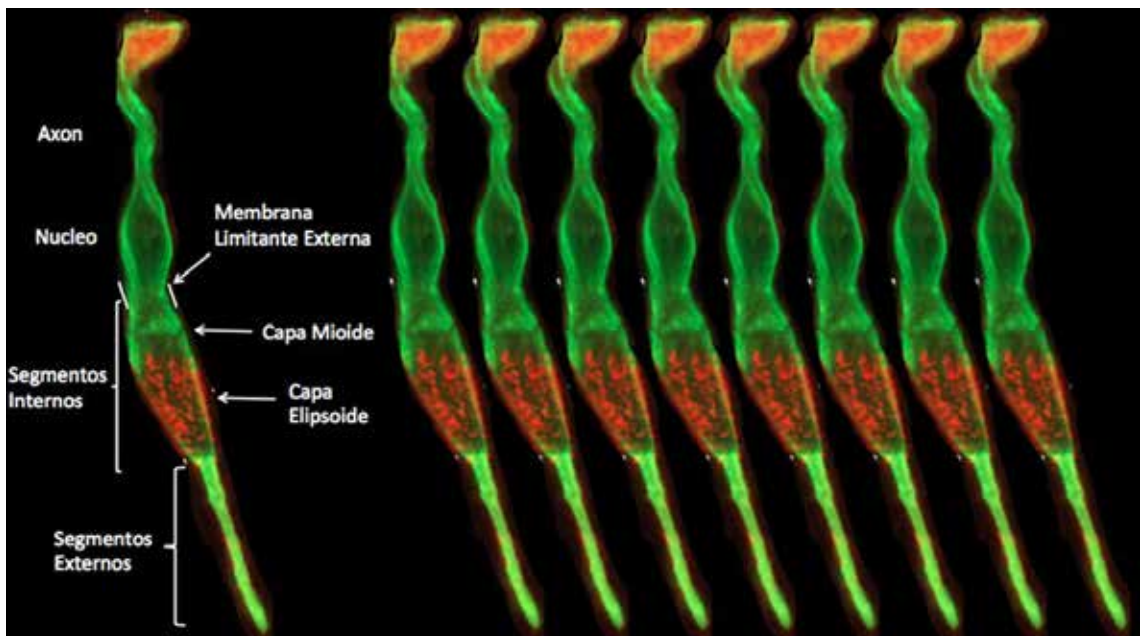


Figura 4. Estructura anatómica de un fotorreceptor (cono) macular. Secuencia esquemática de la disposición macular de los fotorreceptores.

El contorno foveal normal carece de capas retinales internas. Durante la era de la tecnología *time domain*, la zona hiporreflectiva entre la capa plexiforme externa y la membrana limitante externa fue atribuida a la capa nuclear externa. Sin embargo, se ha observado en las imágenes de SD-OCT que el espesor relativo de esta zona es bastante mayor en comparación a las preparaciones histológicas. Al modificar el ángulo de iluminación del haz de luz del OCT puede observarse que, además de la capa nuclear externa, se adiciona la imagen de la capa de fibras de Henle^(20,21)

compuesta por axones de los fotorreceptores, lo cual podría entonces contribuir a la modificación del tamaño en este área. La capa de fibras de Henle es uno de los rasgos exclusivos de la mácula ya que ésta estrecha relación microestructural no está presente en la retina periférica. En los cortes axiales, seguida a esta ancha estructura hiporreflectiva, se puede visualizar la primera de las 4 bandas externas de la retina. La descripción esquemática y correlación anatómica actual de las bandas puede observarse en detalle en la (Figura 5).

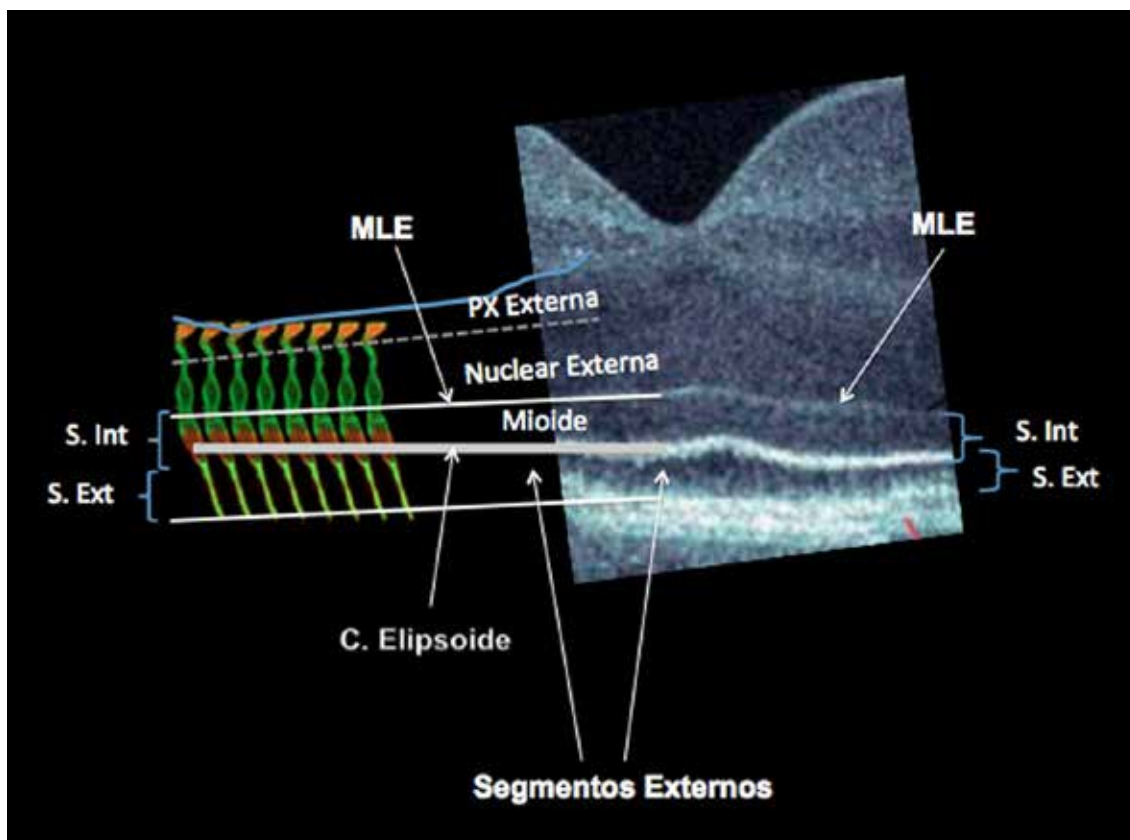


Figura 5. Magnificación del área macular foveal y la caracterización esquemática en escala de las bandas y líneas estructurales.

La primera banda hiperreflectiva ha sido atribuida a la MLE la cual no sería una estructura firme sino que estaría compuesta por la confluencia lineal de múltiples complejos de unión entre las células de Müller y los fotorreceptores⁽¹⁷⁾. Al corte axial se observa una línea muy delgada y con una señal de hiperreflectividad generalmente más débil que las otras.

Inmediatamente a la MLE puede observarse una banda hiporreflectiva que, en los comienzos, se había atribuido al límite en la correlación anatómica entre los segmentos internos y externos de los fotorreceptores^(18,22). Sin embargo, tanto para los conos en la fovea como para los bastones, la longitud de los segmentos internos es más o menos la misma que la de los segmentos externos^(23,24). Este es el motivo por el cual se ha desestimado esta apresurada correlación ya que el límite o punto medio entre los SI y SE debería ser equidistante entre la MLE y el EPR, siendo que esta banda hiporreflectiva se encuentra mucho más cerca de la MLE que del EPR. Actualmente, se ha

demostrado que esta segunda banda podría corresponder a la zona mioide de los segmentos internos de los fotorreceptores^(25,26). Se ha postulado que la reflectividad disminuida sobre esta zona se deba a la menor densidad poblacional de mitocondrias que ocupan este área a diferencia de lo que sucede con la capa hiperreflectiva elipsoidal.

La tercera banda fue primero atribuida a las terminales o pedículos de los SE⁽²⁷⁾ y también se la relacionó con la membrana de Verhoeff^(28,29). Sin embargo, la inspección minuciosa, la detallada resolución de imágenes del SD-OCT y la esquematización en escala de grupos de investigadores^(19,26) han sido suficientes como para plantear cuestionamientos acerca de la rigurosidad de estos nombramientos. Teniendo en cuenta que la llamada membrana de Verhoeff es una estructura anatómica que rodea las células del EPR^(30,31) - a la que se la conoce también con el nombre de complejos de unión entre las células del EPR^(32,33) - y que, en cambio la banda hiperreflectiva sugerida se

encuentra a una distancia anatómica considerable del EPR, es posible determinar que una banda reflectiva físicamente separada del EPR no puede ser considerada como si fuera la membrana de Verhoeff. Otra de las sugerencias ha sido que se tratase de la interface entre los segmentos internos y externos de los fotorreceptores, pero con las imágenes actuales se ha observado que el espesor de la zona en la SD-OCT es incompatible con la reflexión generada sobre esta área en particular. Una hipótesis diferente habría sido que la reflexión podría originarse a partir del cilio de conexión. Esto parece aún menos probable ya que el cilio de conexión (entre los segmentos internos y externos) son microtúbulos dispersos muy pequeños como para representar el grosor adecuado de esta banda ⁽¹⁹⁾. Los datos más recientes en base a las reconstrucciones anatómicas histológicas y de imagen SD-OCT han demostrado cierta correlación con el componente elipsoidal de los fotorreceptores ^(19,26), siendo áreas repletas de mitocondrias generando una intensa absorción tisular por el reflejo del haz de luz, lo que proporcionaría sobre esta banda la alta reflectividad ⁽²⁶⁾.

Seguida a la capa elipsoidal, se puede observar en el OCT una banda hiporreflectiva correspondiente a los segmentos externos de los fotorreceptores. Una nueva y muy delgada banda hiperreflectiva se continua por fuera de los segmentos externos, la cuál ha sido sugerida como la representación gráfica de la interdigitación de

los procesos apicales del EPR con los segmentos externos de los fotorreceptores ⁽¹⁹⁾. En un principio, la cuarta banda hiperreflectiva externa había sido atribuida tan sólo a la presencia anatómica del EPR. Sin embargo, los equipos de alta resolución han podido revelar que en algunas situaciones esta banda no es sólo una banda, sino que cuando la disposición anatómica lo permite, como por ejemplo cuando existe una patología macular y el grosor retinal aumenta, es posible divisar la presencia de dos bandas separadas de una hiporreflectiva. Estas dos bandas hiperreflectivas corresponderían al EPR y a la membrana de Bruch, las cuáles no serían visibles por OCT en condiciones normales. Por lo tanto, se ha sugerido que esta zona deba ser definida como complejo EPR / membrana de Bruch.

La coroides posterior y la esclera son las estructuras más difíciles de obtener con los sistemas disponibles de OCT. Estos sistemas utilizan una fuente de luz de aproximadamente 800 nm, lo que resulta una dispersión de la señal en el fotorreceptor y el epitelio pigmentario de la retina con una débil señal de la coroides. En los últimos años, han surgido también las imágenes del OCT *En Face*, que es la combinación de la oftalmoscopia confocal y el OCT, el cuál ha contribuido a la observación retinal desde otro plano de superficie. Más recientemente, la angiografía OCT sin colorante ha vuelto a abrir nuevas posibilidades para el estudio de la mácula y la patología del polo posterior. Y, aún queda mucho por aprender y descubrir.

Referencias

- Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991;254(5035):1178-1181.
- Fercher AF, Roth E. Ophthalmic laser interferometry. *Proc SPIE*. 1986;658: 48-51.
- Fercher AF, Hitznerberger CK, Drexler W, et al. In vivo optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 1993;116(1):113-114.
- Swanson EA, Izatt JA, Hee MR, et al. In vivo retinal imaging by optical coherence tomography. *Opt Lett*. 1993; 18(21):1864-1866.
- Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, et al. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(3):325-332.
- Sayanagi K, Sharma S, Yamamoto T, Kaiser PK. Comparison of spectral-domain versus time-domain optical coherence tomography in management of age-related macular degeneration with ranibizumab. *Ophthalmology* 2009;116 (5):947-955.
- Lee CS, Koh HJ, Lim HT, et al. Prognostic factors in vitrectomy for lamellar macular hole assessed by spectral-domain optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol* 2012;90(8):597-602
- Kinoshita T, Kovacs KD, Wagley S, Arroyo JG. Morphologic differences in epiretinal membranes on ocular coherence tomography as a predictive factor for surgical outcome. *Retina*. 2011 Sep;31(8):1692-8.
- de Sisternes L, Simon N, Tibshirani R, Leng T, Rubin DL. Quantitative SD-OCT imaging biomarkers as indicators of age-related macular degeneration progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(11):7093-103.
- Scheerlinck LMI, van der Valk R, van Leeuwen R. Predictive factors for postoperative visual acuity in idiopathic epiretinal membrane: a systematic review. *Acta Ophthalmol* 2014. In Press.
- Huang Y, Cideciyan AV, Papastergiou GI, et al. Relation of optical coherence tomography to microanatomy in normal and rd chickens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:2405-2416.
- Huang Y, Cideciyan AV, Aleman TS, et al. Optical coherence tomography (OCT) abnormalities in rhodopsin mutant transgenic swine with retinal degeneration. *Exp Eye Res* 2000;70: 247-251.
- Forte R, Cennamo GL, Finelli ML, de Crecchio G. Comparison of time domain Stratus OCT and spectral domain SLO/OCT for assessment of macular thickness and volume. *Eye* 2009;23:2071-2078.
- Kiernan DF, Hariprasad SM, Chin EK, et al. Prospective comparison of cirrus and stratus optical coherence tomography for quantifying retinal thickness. *Am J Ophthalmol* 2009;147: 267-275. e2.
- Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, et al. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1995;102:217-229.

16. Drexler W, Morgner U, Ghanta RK, et al. Ultrahigh-resolution ophthalmic optical coherence tomography. *Nat Med* 2001;7:502-507.

17. Drexler W, Sattmann H, Hermann B, et al. Enhanced visualization of macular pathology with the use of ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2003;121:695-706.

18. Ko TH, Fujimoto JG, Duker JS, et al. Comparison of ultrahigh- and standard-resolution optical coherence tomography for imaging macular hole pathology and repair. *Ophthalmology* 2004;111:2033-2043.

19. Staurenghi G, Sadda S, Chakravarthy U, Spaide RF; International Nomenclature for Optical Coherence Tomography (IN•OCT) Panel. Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN•OCT consensus. *Ophthalmology*. 2014 Aug;121(8):1572-8.

20. Otani T, Yamaguchi Y, Kishi S. Improved visualization of Henle fiber layer by changing the measurement beam angle on optical coherence tomography. *Retina* 2011;31:497-501.

21. Lujan BJ, Roorda A, Knighton RW, Carroll J. Revealing Henle's fiber layer using spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1486-92.

22. Srinivasan VJ, Ko TH, Wojtkowski M, et al. Noninvasive volumetric imaging and morphometry of the rodent retina with high-speed, ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:5522-5528.

23. Krebs W, Krebs I. Primate Retina and Choroid: Atlas of Fine Structure in Man and Monkey. New York, NY: Springer Verlag; 1991.

24. Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE. Histology of the Human

Eye. An Atlas and Textbook. Philadelphia, PA: W. B. Saunders; 1971:328-363.

25. Spaide RF. Questioning optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2012;119:2203-4.

26. Spaide RF, Curcio CA. Anatomical correlates to the bands seen in the outer retina by optical coherence tomography: literature review and model. *Retina* 2011;31:1609-19.

27. Srinivasan VJ, Monson BK, Wojtkowski M, et al. Characterization of outer retinal morphology with high-speed, ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:1571-1579.

28. Zawadzki RJ, Jones SM, Olivier SS, et al. Adaptive-optics optical coherence tomography for high-resolution and high-speed 3D retinal in vivo imaging. *Opt Express* 2005;13:8532-8546.

29. Puche N, Querques G, Benhamou N, et al. High-resolution spectral domain optical coherence tomography features in adult onset foveomacular vitelliform dystrophy. *Br J Ophthalmol* 2010;94:1190-1196.

30. Verhoeff FH. A hitherto undescribed membrane of the eye and its significance. *R Lond Ophthalmic Hosp Rep* 1903;15:309-319.

31. Wolff E. The external limiting membrane of the retina and its relation to Verhoeff's membrane. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1950;60:61-67.

32. Jousseaume F, Spitznas M. The fine structure of the human retina at the ora serrata. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1972;185:177-188.

33. Feeney L. Intercellular junctions: sites of permeability barriers and cellular communication [editorial]. *Invest Ophthalmol* 1974;13:811-814.



LÍDERES EN LENTES REFRACTIVAS




Lentes Asféricas Multifocales Refractivas




Nueva Visian ICL Aquaport

Nueva Distribución Exclusiva de Anillos 



























Tucumán 2133, 1º piso of. 7 - C1050AAQ - Ciudad de Bs. As. - Argentina
Tel/fax (5411) 4953-5569 - med@medsrl.com.ar

www.medsrl.com.ar

PRÓTESIS OCULARES



Visite nuestra web con
su smartphone

El arte y la técnica de
la American Society of Ocularists
en la Argentina

 **Lic. Germán Acerbi**

Miembro diplomado de la American Society of Ocularists

Nuestra recomendación es la visita
periódica al médico oftalmólogo

 **Foucault**
Laboratorio Optico Acerbi

AYACUCHO 228 | (C1025AAF)
CIUDAD DE BUENOS AIRES
TELÉFONOS: 4950-0000
4953-2220 | 4953-4810
www.foucaultacerbi.com.ar



Retinopatía Solar

Autor: Dr. Martín, Leandro

Co-Autores: Dra. Peirano, Sabrina y Dr. Cerezuela, Nicolás

Centro de Ojos Lanús

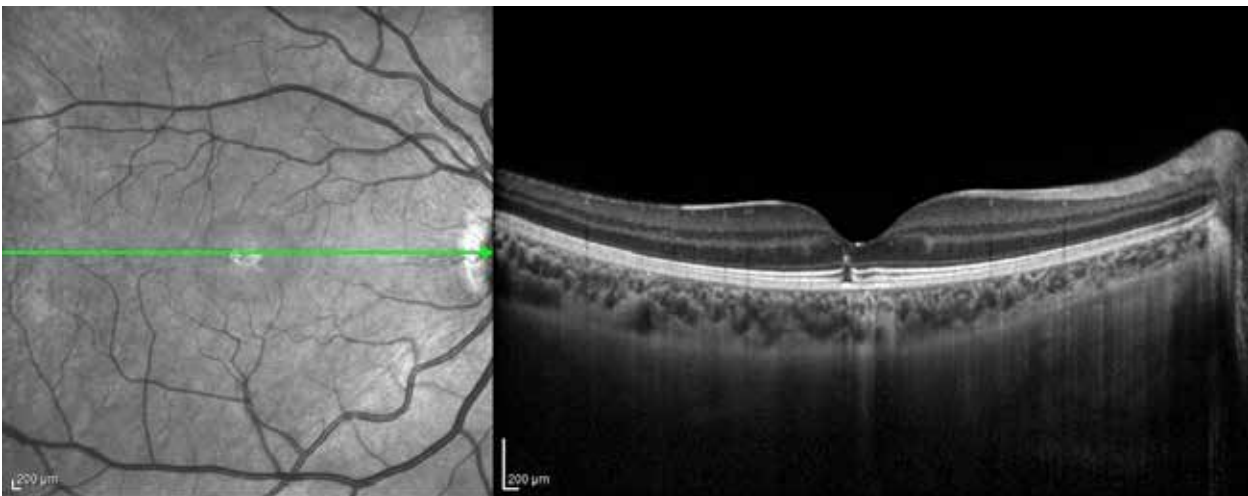


Iconografía multicolor

La retinopatía solar es una entidad clínica causada por cualquier acto que implique mirar directamente al sol, generalmente atribuido a la visualización directa de un eclipse solar. Otras causas comunes incluyen tomar sol, el ritual religioso que implica mirar al sol y enfermedades psiquiátricas. La retinopatía solar provoca distorsión visual por daño foveal/retinal y pérdida central de la visión, que se manifiesta como un escotoma.

En el mecanismo de la lesión fotoquímica, cuando el nivel de luz es bajo el daño, es mediado únicamente por los fotorreceptores de los conos, en cambio, si se produce por un alto nivel de luz, se dañan tanto el EPR como la neurorretina.

En el OCT se ve un defecto en la capa externa de los fotorreceptores con una imagen de hiperreflectividad foveal en un paciente con antecedente de mirada directa al sol.



Iconografía OCT



Director: Dr. Carlos Plotkin - Sub-Directora: Dra. Laura Lorenzo

CARRERA DE MÉDICO ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGÍA

IMPORTANTE Solo podrán inscribirse como Residentes y/o Concursantes aquellos que estén realizando su actividad en los siguientes Hospitales.

SEDE: HOSPITAL OFTALMOLÓGICO SANTA LUCÍA

SUB-SEDES:

Clinica de ojos Dr. Nano / Director Asociado: Dr. Hugo D. Nano
Clínica Otamendi Miroli / Director Asociado: Dr. Arturo Alezzandrini (h)
Fundación Oftalmológica Malbrán / Director Asociado:
Dr. Enrique Malbrán
Hospital Alemán / Director Asociado: Dr. Guillermo Iribarren
Hospital Durand / Director Asociado: Dr. Hector Emiliozzi
Hospital Fernández / Director Asociado: Dra. Elba Nahon

Hospital Oftalmológico Pedro Lagleyze / Director Asociado:
Dra. Mariana De Virgiliis
Hospital Piñero / Director Asociado: Dr. Daniel Dominguez
Hospital Posadas / Director Asociado: Dra. Silvia Cristina Bacigalupo
Hospital Rivadavia / Director Asociado: Dr. Jorge Tomassone
Hospital Tornú / Director Asociado: Raúl Lassizuk
Policlínico Bancario / Director Asociado: Dr. Ramón Galmarini
Hospital Churrua / Director Asociado: Dr. Alfredo La Valle

REQUISITOS PARA INGRESO CME 2015 - 2017

Duración: 2 años

- 1 Titulo de Médico expedido por Universidad Nacional, Privada reconocida o extranjera.
- 2 Haber aprobado el primer año de Residencia o la Residencia Completa en un servicio de oftalmología acreditado.
O haber aprobado al primer año de una concurrencia programática (se entiende por concurrencia programática aquellas cuyas obligaciones sean iguales a las de un Residente).
- 3 Curriculum Vitae. (solo Seleccionados)
- 4 Requisitos indispensables: 2 fotocopias de 1ra y 2da. hoja del DNI
1 foto 4 x 4
1 original del certificado que acredite el requisito exigido para la Carrera a la cual se postula, (ver confección del mismo en hoja adjunta)

Documentación a presentar: (Varía de acuerdo a la Universidad de egreso). Ver adjunto

ARANCEL

MÉDICOS ARGENTINOS

\$80 de pre-inscripción
\$3.000 por año (ciclo lectivo)
\$600 de matrícula por año
(20% del valor total del ciclo lectivo)

MÉDICOS EXTRANJEROS

\$320 pre-inscripción
\$15.600 por año (ciclo lectivo)
\$3.120 de matrícula por año
(20% del valor total del ciclo lectivo)

PRECIOS A CONFIRMAR FIJADOS POR LA FACULTAD DE MEDICINA

INSCRIPCIÓN EXISTEN 2 CATEGORIAS

1 SELECCIONADOS

Son aquellos profesionales que tienen una Residencia o Concurrencia completa, o Residentes / Concurrentes programáticos, que sean de otro Hospital que No es Sub-Sede a Junio de 2015 - deberán presentarse a entrevista para ingresar en la Carrera. La Pre-inscripción se realizará en la página Web de la Facultad de Medicina. El día y horario de la entrevista de selección de publicará en la cartelera de Facultad en fecha a confirmar.

2 RESIDENTES O CONCURRENTES PROGRAMÁTICOS

Se deberán inscribir a partir del 2 de Marzo en la Sociedad Argentina de Oftalmología, Viamonte 1465, Piso 7º, Of. "72" de 9:30 a 16:30 hs. (vacantes limitadas)

**Los exámenes parciales y finales estarán a cargo
de la Unidad Académica Santa Lucía - S.A.O. / U.B.A.**

Promoción Trabajo de Investigación Clínica - Importante Premio al mejor curso

Tratamiento de Toxoplasmosis Ocular



Co-Autores: Aguirre, Cristina; López, Natalia; Sánchez de Bustamante, Jimena
Hospital Oftalmológico Santa Lucía

Introducción

El *Toxoplasma Gondii* es un parásito intracelular estricto, que infecta tanto a seres humanos, como a animales (zoonosis mundial).

La infección puede ser congénita o adquirida.

La Toxoplasmosis es la causa más común de uveítis posterior en muchos países. La toxoplasmosis ocular puede causar ceguera y tener una evolución prolongada con recidivas. La forma más común de presentación es una retinitis necrosante con vitreítis asociada a una uveítis granulomatosa y, menos frecuentemente, se presenta como una papilitis.

La toxoplasmosis sistémica adquirida en un huésped inmunocompetente es una enfermedad benigna, autolimitada, que remite en forma espontánea; por lo que, en general, no tiene que administrarse ningún tratamiento. En cambio, al ser una enfermedad potencialmente mortal y grave en inmunocomprometidos o en los casos de toxoplasmosis congénita, sí se suele administrar el tratamiento. No obstante, en la toxoplasmosis ocular, la decisión de tratar se toma según la naturaleza y la localización de la lesión. Las lesiones en el polo posterior y las grandes lesiones destructivas pueden causar una pérdida visual significativa y, generalmente, sí se tratan.

Existen distintas modalidades de tratamiento (sistémico, intravítreo, quirúrgico). Varios fármacos han demostrado ser eficaces contra el taquizoíto en modelos de animales y en situaciones clínicas, pero ninguno ha demostrado ser beneficioso contra el bradizoíto. Los medicamentos que

se usan en clínica para el tratamiento de la toxoplasmosis ocular son pirimetamina, sulfadiazina, trimetoprima-sulfametoxazol, clindamicina y azitromizina. Se añaden los corticoesteroides orales a los antibióticos para minimizar las lesiones a las otras estructuras oculares causadas por la respuesta inflamatoria.

La toxoplasmosis es una patología que se presenta habitualmente en la práctica oftalmológica, por lo cual debemos decidir qué tratamiento instaurar, dentro de los distintos esquemas terapéuticos que existen. Para unificar conceptos, nos resultaría importante y útil una revisión sistemática acerca de este tema.

Materiales y Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica donde el motor de búsqueda utilizado fue PUBMED (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) con cinco palabras claves, las cuales debían arrojar un resultado de entre 30-50 hits, según lo establecido en las pautas para realizar esta revisión.

Las palabras claves seleccionadas fueron toxoplasmosis, *uveítis*, *treatment*, *drugs* y *chorioretinitis*; con las que obtuvimos 27 hits.

Se clasificaron los resultados de la búsqueda de acuerdo a la tabla de niveles de evidencia del *Centre for Evidence-Based Medicine* de la Universidad de Oxford (<http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>) y se eligieron los de mejor nivel de evidencia, descartando las revisiones sistemáticas.

Seleccionados:

- *Prospective Randomized Trial of Trimethoprim/Sulfamethoxazole versus Pyrimethamine and Sulfadiazine in the Treatment of Ocular Toxoplasmosis. (1B).* Soheilian M, Sadoughi MM, Ghajarnia M, Dehghan MH, Yazdani S, Behboudi H, Anisian A, Peyman GA. *Ophthalmology.* 2005 Nov;112(11):1876-82. Epub 2005 Sep 19.
- *Randomized Trial of Intravitreal Clindamycin and Dexamethasone versus Pyrimethamine, Sulfadiazine, and Prednisolone in Treatment of Ocular Toxoplasmosis. (1B).* Soheilian M, Ramezani A, Azimzadeh A, Sadoughi MM, Dehghan MH, Shahghadam R, Yaseri M, Peyman GA. *Ophthalmology.* 2011 Jan;118(1):134-41. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.04.020. Epub 2010 Aug 12.
- *Therapy for ocular toxoplasmosis. (2B).* Rothova A, Meenken C, Buitenhuis HJ, Brinkman CJ, Baarsma GS, Boen-Tan TN, de Jong PT, Klaassen-Broekema N, Schweitzer CM, Timmerman Z, et al. *Am J Ophthalmol.* 1993 Apr 15;115(4):517-23.
- *Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for ocular toxoplasmosis. (2B).* Opremcak EM, Scales DK, Sharpe MR. *Ophthalmology.* 1992 Jun;99(6):920-5.
- *The Effect of Long-term Intermittent Trimethoprim/Sulfamethoxazole Treatment on Recurrences of Toxoplasmic Retinochoroiditis. (2B).* Silveira C, Belfort R Jr, Muccioli C, Holland GN, Victora CG, Horta BL, Yu F, Nussenblatt RB. *Am J Ophthalmol.* 2002 Jul;134(1):41-6.
- *A Prospective, Randomized Trial of Pyrimethamine and Azithromycin versus Pyrimethamine and Sulfadiazine for the Treatment of Ocular Toxoplasmosis. (2B).* Bosch-Driessen LH, Verbraak FD, Suttorp-Schulten MS, van Ruyven RL, Klok AM, Hoyng CB, Rothova A. *Am J Ophthalmol.* 2002 Jul;134(1):34-40.
- *Azithromycin for ocular toxoplasmosis. (2B).* Rothova A, Bosch-Driessen LE, van Loon NH, Treffers WF. *Br J Ophthalmol.* 1998 Nov;82(11):1306-8.

Descartados:

- *Antibiotics for toxoplasmic retinochoroiditis: an evidence-based systematic review. (1A).* Stanford MR, See SE, Jones LV, Gilbert RE. ES UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.
- *Intravitreal clindamycin and dexamethasone for zone 1 toxoplasmic retinochoroiditis at twenty-four months. (4).* Lasave AF, Díaz-Llopis M, Muccioli C, Belfort R Jr, Arevalo JF. *Ophthalmology.* 2010. Sep;117(9):1831-8. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.01.028. Epub 2010 May 14. ES UNA SERIE DE DOCE CASOS, RETROSPECTIVA Y NO COMPARATIVA A LOS CUALES SE LES REALIZÓ TRATAMIENTO INTRAVITREO DEBIDO A CONTRAINDICACIONES PARA LA VÍA ORAL (EMBARAZO, INTOLERANCIA GASTROINTESTINAL O NO RESPUESTA AL TRATAMIENTO CONVENCIONAL).
- *Intravitreal clindamycin and dexamethasone for toxoplasmic retinochoroiditis. (4)* Kishore K, Conway MD, Peyman GA. *Ophthalmic Surg Lasers.* 2001 May-Jun;32(3):183-92. ES UNA SERIE DE CUATRO CASOS QUE FUERON TRATADOS CON ESTA MODALIDAD. NO RANDOMIZADO NI CONTROLADO.
- *Therapy for ocular toxoplasmosis. (2A)* de-la-Torre A, Stanford M, Curi A, Jaffe GJ, Gomez-Marin JE. *Ocul Immunol Inflamm.* 2011 Oct;19(5):314-20. doi: 10.3109/09273948.2011.608915. Review. ES UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE COHORTES.
- *An epidemiologic study of 100 cases of toxoplasmic uveitis: implications for diagnosis and prevention. (2C)* CHODOS JB, HABEGGER-CHODOS HE. *Can Med Assoc J.* 1963 Mar 9;88:505-11. ES UN ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE BUENA EVIDENCIA ORIENTADO HACIA EL DIAGNÓSTICO Y LA PREVENCIÓN. SE DESCARTA PORQUE NUESTRA REVISIÓN SERÁ ENFOCADA EN EL TRATAMIENTO.
- *Toxoplasmic retinochoroiditis: a double blind therapeutic study. (2A)* ACERS TE. *Arch Ophthalmol.* 1964 Jan;71:58-62. ES UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE COHORTES.
- *Treatment of toxoplasmosis with trimethoprim - sulphamethoxazole. (4)* Norrby R, Eilard T, Svedhem A, Lycke E. *Scand J Infect Dis.* 1975;7(1):72-5. ES UNA SERIE DE SIETE CASOS.
- *Results of treatment of ocular toxoplasmosis with injectable corticosteroids. (4)* Nozik RA. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1977 Sep-Oct;83(5):811-8. ES UNA SERIE DE CASOS.
- *Acquired chorioretinitis due to toxoplasmosis. (2C)* Gump DW, Holden RA. *Ann Intern Med.* 1979 Jan;90(1):58-60. ES UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA EN LA QUE SE DETERMINARON LAS FORMAS DE PRESENTACIÓN (ADQUIRIDA, CONGÉNITA, REACTIVACIÓN).
- *Argon laser coagulation in the treatment of active*

- chorioretinitis (author's trans). Reporte de casos prospective (3ptes) (4)* Theodossiadis G. Klin Monbl Augenheilkd. 1981 Jun;178(6):446-8. ES UNA SERIE DE CASOS, PROSPECTIVA, CON BAJO NÚMERO DE PACIENTES (TRES).
- *Ocular toxoplasmosis in the immunocompromised host. (5)* Holland GN. UCLA Uveitis Center. Int Ophthalmol. 1989 Dec;13(6):399-402. Review. ES OPINIÓN DE EXPERTOS DEL CENTRO DE UVEÍTIS DE LA UNIVERSIDAD DE LOS ÁNGELES.
 - *New perspectives in the chemoprophylaxis of toxoplasmosis. (5)* Piens MA, Garin JP. J Chemother. 1989 Feb;1(1):46-51. ES OPINIÓN DE EXPERTOS DEL DEPARTAMENTO DE PARASITOLOGÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LYON, FRANCIA.
 - *Clindamycin therapy of suspected toxoplasmosis retinochoroiditis. (4)* Mittelviehhaus H. Klin Monbl Augenheilkd. 1992 Feb;200(2):123-7. ES UNA SERIE DE CASOS, PROSPECTIVO, DONDE SE TRATARON NOVENTA PACIENTES CON CLINDAMICINA VÍA ORAL.
 - *Treatment of toxoplasmosis retinochoroiditis with atovaquone in an immunocompetent patient. (4)* Hudde T, Althaus C, Schimkat M, Sundmacher R. Klin Monbl Augenheilkd. 1996 Oct;209(4):232-6. German. ES UNA SERIE DE CASOS, CON BAJO NÚMERO DE PACIENTES (DOS).
 - *Toxoplasmic retinochoroiditis: resolution without treatment of the perilesional satellite dark dots seen by indocyanine green angiography. (4)* Guex-Crosier Y, Auer C, Bernasconi O, Herbort CP. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1998 Jun;236(6):476-8. ES UN REPORTE DE DOS CASOS DONDE SE EVALUÓ LA EVOLUCIÓN DE LA CICATRIZACIÓN CON VERDE DE INDOCIANINA.
 - *Toxoplasmosis: new challenges for an old disease. (5)* Bodaghi B, Touitou V, Fardeau C, Paris L, LeHoang P. Eye (Lond). 2012 Feb;26(2):241-4. doi: 10.1038/eye.2011.331. Epub 2012 Jan 6. ES OPINIÓN DE EXPERTOS.
 - *Adverse drug reactions to treatments for ocular toxoplasmosis: a retrospective chart review. (3a)* Iaccheri B, Fiore T, Papadaki T, Androudi S, Janjua S, Bhaila I, Stephen Foster C. Clin Ther. 2008 Nov;30(11):2069-74. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.10.021. ES UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE CASOS Y CONTROLES, RETROSPECTIVA.
 - *Extensive toxoplasmic retinochoroiditis. Diagnostic and therapeutic management. (4).* Theaudin M, Bodaghi B, Cassoux N, Romand S, Le Mer Y, Lemaitre C, Fardeau C, Thulliez P, LeHoang P. J Fr Ophthalmol. 2003

Nov;26(9):921-7. ES UN REPORTE DE CASOS, RETROSPECTIVO.

- *Intravitreal clindamycin for toxoplasmic retinochoroiditis. (4).* Sobrin L, Kump LI, Foster CS. Retina. 2007 Sep;27(7):952-7. ES UN REPORTE DE CASOS.
- *Atovaquone for the treatment of toxoplasma retinochoroiditis in immunocompetent patients (4).* Ophthalmology. 1999 Jan;106(1):148-53. Pearson PA, Piracha AR, Sen HA, Jaffe GJ. (2B) Clinical trial prospectivo, no randomizado, etiqueta abierta. ES UN ESTUDIO QUASI-EXPERIMENTAL (PORQUE NO ES RANDOMIZADO), PROSPECTIVO Y ETIQUETA ABIERTA.

Resultados

El tratamiento clásico para la toxoplasmosis ocular consta de pirimetamina, sulfadiazina y corticoesteroides, y se lo conoce como tratamiento farmacológico triple. La mayoría de los autores utilizan este esquema terapéutico. A. Rothova y cols. realizaron un estudio prospectivo, multicéntrico, sobre la eficacia de las distintas estrategias terapéuticas para la toxoplasmosis ocular, en 149 pacientes inmunocompetentes, que fueron diagnosticados clínicamente con focos de coriorretinitis activa unilateral. No se realizaron estudios serológicos en forma rutinaria, salvo en seis pacientes donde la clínica era dudosa en el examen inicial.

La edad promedio de los pacientes fue de 27 años (81 masculinos y 68 femeninos). Dividieron a los pacientes en tres grupos de tratamiento, de acuerdo a la localización de la lesión: grupo 1 (35 pacientes) pirimetamina, sulfadiazina y corticoesteroides, grupo 2 (46 pacientes) clindamicina, sulfadiazina y corticoesteroides, grupo 3 (27 pacientes) trimetoprima-sulfametoxazol y corticoesteroides. La duración del tratamiento fue, como mínimo, 4 semanas. Pacientes con lesiones periféricas no fueron tratados (grupo 4, 41 pacientes). El periodo de seguimiento en la mayoría de los pacientes fue de tres años (122 pacientes). No hubo diferencias en la duración de la actividad inflamatoria observada entre los pacientes que recibieron tratamiento y los que no, ni entre los distintos grupos tratados. Se encontró una reducción en el tamaño de la lesión en el 49% del grupo 1, 28% del grupo 2, 11% grupo 3, y 20 % de los no tratados. Sin embargo, el grupo tratado con pirimetamina fue el que tuvo mayor frecuencia de efectos adversos (26%). La tasa de recurrencia en el

periodo seguimiento fue de 49% de todos los pacientes, sin diferencias entre grupos tratados y no tratados. Se considera que la terapia con pirimetamina puede ser beneficiosa para tratar lesiones que amenazan la mácula o grandes lesiones periféricas, ya que el tamaño de la cicatriz es crucial para la agudeza visual final. Los pacientes con lesiones periféricas pequeñas no se ven beneficiados con el tratamiento.

Masoud Soheilian y cols. realizaron un ensayo clínico prospectivo, randomizado, simple ciego. Se comparó la eficacia del tratamiento clásico (pirimetamina, sulfadiazina y prednisolona) vs. el tratamiento con trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) y prednisolona. Se evaluaron 59 pacientes (36 hombres y 23 mujeres) con toxoplasmosis ocular activa, diagnosticada clínicamente. 29 pacientes fueron asignados al tratamiento clásico y 30 pacientes recibieron TMP-SMX, durante seis semanas. El foco activo de toxoplasmosis se resolvió en todos los pacientes luego de seis semanas. No hubo diferencias significativas en la reducción del tamaño de la lesión, en la agudeza visual final, ni en el índice de recidiva entre ambos grupos. Los efectos adversos fueron similares en ambos grupos. Por esto se concluyó que el tratamiento con TMP-SMX es una alternativa eficaz.

Silveira y cols., en un ensayo clínico, prospectivo, randomizado, etiqueta abierta, determinaron los efectos del uso prolongado de trimetoprima-sulfametoxazol, en la toxoplasmosis recurrente. Un total de 124 pacientes con historia de retinocoroiditis toxoplásmica recurrente, fueron randomizados en dos grupos: 61 pacientes recibieron Bactrim Forte (TMP-SMX) 1 comprimido cada tres días, y 63 pacientes fueron asignados al grupo control (sin tratamiento). El seguimiento fue mensual por un total de 20 meses. Las recurrencias aparecieron en 4 pacientes (6,6%) del grupo tratado, y en 15 (23,8%) de los no tratados. Lo cual demostró que el tratamiento prolongado con TMP-SMX puede reducir el índice de recurrencia.

Opremcak M. y cols. evaluaron 16 pacientes con retinocoroiditis por toxoplasmosis y los trataron con trimetoprima-sulfametoxazol sólo o en combinación con clindamicina y prednisona. Se dividieron a los casos en dos grupos: el grupo 1 (8 pacientes) recibió solamente antibióticos, y el grupo 2 (8 pacientes), que incluía aquellos que tenían lesiones en zona 1 o lesiones en zona 2 con inflamación severa, se les agregó prednisona además de los antibióticos. El rango del seguimiento fue entre 2 y 18 meses. Todos los pacientes en este estudio resolvieron el

foco activo de coriorretinitis en 4 a 6 semanas de tratamiento. Este estudio concluyó que el tratamiento con trimetoprima-sulfametoxazol parece ser eficaz y seguro como alternativa al esquema clásico. Cabe destacar el bajo número de pacientes de este estudio y que sólo 4 pacientes recibieron trimetoprima-sulfametoxazol, sin otra droga. Rothova y cols. estudiaron la eficacia de la azitromicina en el tratamiento de la toxoplasmosis ocular. Se incluyeron 11 pacientes, que fueron tratados con azitromicina (500 mg. en el primer día, luego 250 mg/día por 5 semanas), y seguidos durante un año. 5 pacientes sin tratamiento previo, y 6 pacientes que ya habían sido tratados con el esquema clásico pero persistían con el foco activo, o habían tenido efectos adversos que obligaron a discontinuar el tratamiento. De los 11 pacientes, 7 tuvieron buena respuesta al tratamiento y 4 tuvieron inflamación persistente. De éstos últimos, a 2 se les agregó pirimetamina con poca respuesta las primeras cuatro semanas, volviéndose inactivo el foco recién a la octava semana; y los otros 2 eran pacientes tratados previamente con pirimetamina, por lo cual se les hizo seguimiento hasta la resolución del cuadro (semana 15 y 17). Durante el año de seguimiento, se detectaron tres recurrencias. El estudio concluye que, a pesar de que la azitromicina no previene la recurrencia de la enfermedad, se la considera como una alternativa eficaz para aquellos pacientes intolerantes al esquema clásico. Sin embargo, hace incapié en la falta de estudios de mayor evidencia científica.

Masoud Soheilian y cols. realizaron un ensayo clínico prospectivo, randomizado y simple ciego, en el cual un total de 68 pacientes con toxoplasmosis ocular fueron randomizados en dos grupos de tratamiento. 34 pacientes recibieron entre 1 a 3 inyecciones intravitreas de clindamicina (1 mg) y dexametasona (400 microgramos) y 34 pacientes la terapia clásica. La reducción del tamaño de la lesión fue estadísticamente significativa en ambos grupos. Sin embargo, la diferencia entre ambos grupos a las seis semanas, no lo fue. La agudeza visual mejoró en ambos grupos pero nuevamente, la diferencia entre los mismos no fue significativa. Se reportó una interacción beneficiosa entre la reducción del tamaño de la lesión en aquellos pacientes que presentaban serología positiva para IgM. Se observó que los pacientes IgM positivos respondieron mejor a la terapia clásica y que los negativos lo hicieron mejor con las inyecciones intravitreas. Dentro de los dos años de seguimiento, 4 ojos (2 en cada grupo) tuvieron un episodio de recurrencia.

Las reacciones adversas secundarias al tratamiento ocurrieron en dos pacientes de la terapia clásica, mientras que no se reportaron complicaciones en el grupo de las inyecciones intravítreas. La conclusión de este trabajo fue que las inyecciones intravítreas de clindamicina y dexametasona pueden ser una alternativa aceptable al tratamiento clásico de la toxoplasmosis ocular, sobre todo en pacientes que presentan intolerancia al esquema clásico o en aquellos en los que el seguimiento no puede ser tan estricto debido a otras causas. Este estudio no puede generalizarse, ni a inmunocomprometidos ni a aquellos casos con retinitis dentro del área macular, ya que no fueron incluidos pacientes con estas características. Lotje H. Bosch-Driessen y col., compararon los efectos de dos tratamientos para la toxoplasmosis ocular. Uno de estos incluía azitromicina en combinación con pirimetamina y el otro era el esquema clásico. Los autores evaluaron los efectos de estos esquemas en un estudio de diseño prospectivo, randomizado y multicéntrico, pero etiqueta abierta (se resalta que la evaluación fue en parte enmascarada). Un total de 46 pacientes se randomizaron en dos grupos. Todos ellos presentaban lesiones cercanas a la fovea o al nervio óptico. El grupo 1 recibió tratamiento con azitromicina en combinación con pirimetamina y ácido fólico, más el agregado de prednisona desde el día 3. El grupo 2 recibió lo mismo, pero se cambió la azitromicina por sulfadiazina. Los pacientes fueron evaluados semanalmente a nivel oftalmológico y bioquímico. Se observaron los cambios a nivel de agudeza visual, inflamación intraocular, tamaño de la lesión inicial y efectos adversos del tratamiento. Se encontró que los efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo de pirimetamina-sulfadiazina ($p < 0.04$) debiendo discontinuar el tratamiento 3 pacientes. No se hallaron diferencias en relación a los demás parámetros evaluados, incluyendo las recurrencias dentro del primer año de seguimiento.

Conclusión:

Varios fármacos han demostrado ser eficaces contra el taquizoito (forma activa del parásito), algunos utilizados desde 1950. Existen 8 tipos de fármacos antitoxoplasma (pirimetamina, sulfadiazina, azitromicina, clindamicina, trimetoprima-sulfametoxazol, atovacuona, espiramicina, minociclina) utilizados en distintas combinaciones que han demostrado reducir el tamaño de la lesión retinal, a los cuales se agrega en algunos casos corticosteroides

sistémicos con el fin de reducir la respuesta inflamatoria y sus consecuencias. Actualmente, se ha propuesto el tratamiento intravítreo de la toxoplasmosis ocular para aquellos pacientes con contraindicaciones o efectos adversos no tolerados a las drogas sistémicas. Los estudios controlados y randomizados hasta el momento son muy limitados, y no se ha alcanzado consenso sobre cuál es el mejor tratamiento inicial. El triple esquema clásico es el más utilizado, en los libros de referencia mundial lo mencionan como el tratamiento que se utiliza frecuentemente en los casos típicos. De acuerdo a las condiciones clínicas y antecedentes del paciente, el oftalmólogo decidirá el tratamiento para cada caso.

Resumen:

La Toxoplasmosis es la causa más común de uveítis posterior. Puede causar ceguera y tener una evolución prolongada con recidivas. En la toxoplasmosis ocular, la decisión de tratar se toma según la naturaleza y la localización de la lesión. Se realizó una búsqueda bibliográfica sobre los tratamientos disponibles en la actualidad y se clasificaron los resultados de la búsqueda de acuerdo a la tabla de niveles de evidencia del *Centre for Evidence-Based Medicine* de la Universidad de Oxford (<http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>) y se eligieron los de mejor nivel de evidencia, descartando las revisiones sistemáticas.

Para los pacientes que requieren tratamiento, el sistémico es el de elección, siendo el triple esquema clásico el más utilizado. En los trabajos seleccionados se demostró la eficacia del mismo comparándolo a su vez con otros esquemas. La triple terapia es eficaz en la reducción de la lesión retinal pero no previene las recurrencias y es la que presenta más efectos adversos. Los demás esquemas probaron su eficacia en reducir la lesión retinal con menor número de efectos adversos encontrados. Estarían indicados como alternativa en los casos refractarios al tratamiento clásico o ante efectos adversos no tolerados. La trimetoprima-sulfametoxazol (160mg/800mg) 1 comprimido cada tres días durante 20 meses reduce el índice de recurrencias. El tratamiento intravítreo se reserva en casos aislados donde las contraindicaciones o los eventos secundarios hacen necesario su utilización.

Tratamiento Actual de la Degeneración Macular Exudativa



Autores:

Dr. Arturo Alezzandrini ⁽¹⁾

Prof. Dr. Marcelo Zas ⁽²⁾

(1) Médico Oftalmólogo, Doctor en Medicina de la Universidad de Buenos Aires, Director de Oftalmos, Instituto Oftalmológico de Alta Complejidad, Docente Autorizado de la Universidad de Buenos Aires.

(2) Profesor Adjunto de Oftalmología de la Universidad de Buenos Aires. Doctor en Medicina de la Universidad de Buenos Aires. Jefe de la Sección Retina, Cátedra de Oftalmología, Hospital de Clínicas "José de San Martín" Universidad de Buenos Aires.

Introducción:

La prevalencia mundial de la Degeneración Macular Relacionada a la Edad (DMRE) es de 31,9 millones de personas ⁽¹⁾, lo cual representa el 8,7 % de las enfermedades oculares ⁽²⁾. Para el año 2.050, en base al crecimiento poblacional y al aumento en la expectativa de vida, se estima una prevalencia de DMRE de 46,9 millones en el mundo ^(1,3). Constituye la principal causa de ceguera legal en personas mayores de 65 años en los países desarrollados ⁽⁴⁾. (Tabla 1)

Estos datos reflejan la importancia de la enfermedad y su repercusión, desde un punto de vista médico y económico.

Las investigaciones realizadas se multiplican por lo que los avances son constantes, ya sea en su fisiopatología, su base genética y en sus nuevas líneas de tratamiento. Haremos referencia a la DMRE Húmeda o Exudativa, poniendo especial énfasis en los sitios de acción de los fármacos más utilizados en la actualidad.

Haremos también una descripción actualizada de los Estudios Clínicos Aleatorizados (Randomized Clinical Trials) más importantes detallando sus resultados, su utilidad y las últimas líneas de investigación.

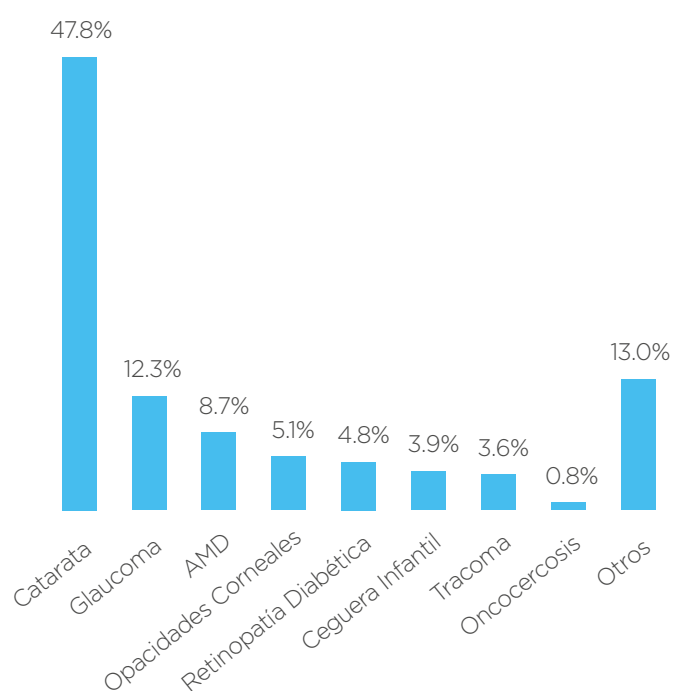


Tabla 1. Prevalencia Mundial de Enfermedades Oculares

Fisiopatología y Cuadro Clínico:

La DMRE Húmeda se caracteriza por la presencia de la neovascularización coroidea (NVC). Ésta se produce por la rotura de la membrana de Bruch (secundaria a drusas y engrosamiento), con el pasaje de tejido neovascular, linfocitos, macrófagos, miofibroblastos y fibroblastos procedentes de la

coriocapilar que al proliferar deterioran la arquitectura y la función del Epitelio Pigmentario Retinal (EPR). Este proceso induce una hiperpigmentación celular, hiperplasia y proliferación celular, acumulo de Lipofucsina y Lípidos, y disminución de la concentración de Melanina. (Figura 1)

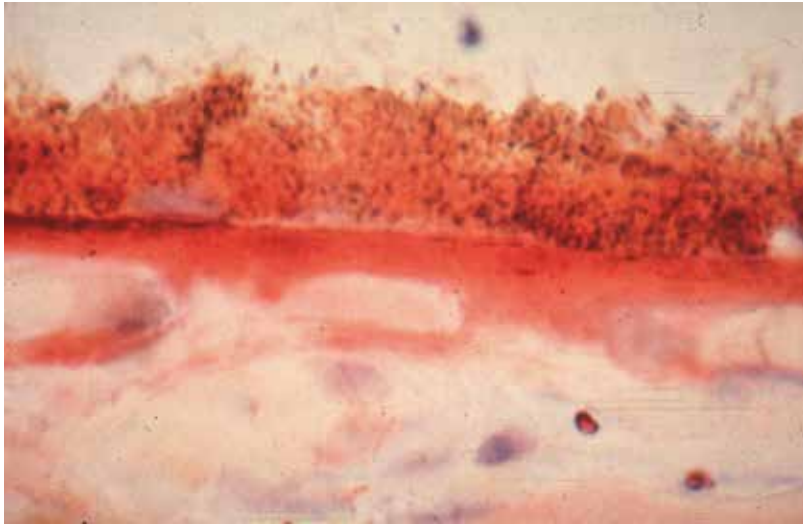


Figura 1. Acumulo de Lipofucsina, ruptura de la Membrana de Bruch y alteración de los fotorreceptores.

Si continúa el proceso, en última instancia dañarán a los fotorreceptores y al resto de la retina, produciendo una cicatriz disciforme. (Figura 2)

Los síntomas más comunes de la enfermedad son visión borrosa, metamorfopsias, disminución en la intensidad y/o brillo de los colores, escotomas y

pérdida progresiva de la visión central.

En la mayoría de los casos el inicio de la enfermedad es sub-agudo y progresivo. Esto se debe a la presencia de líquido subretiniano, intrarretiniano, sangre o destrucción de fotorreceptores y del EPR por tejido fibroso o fibrovascular.

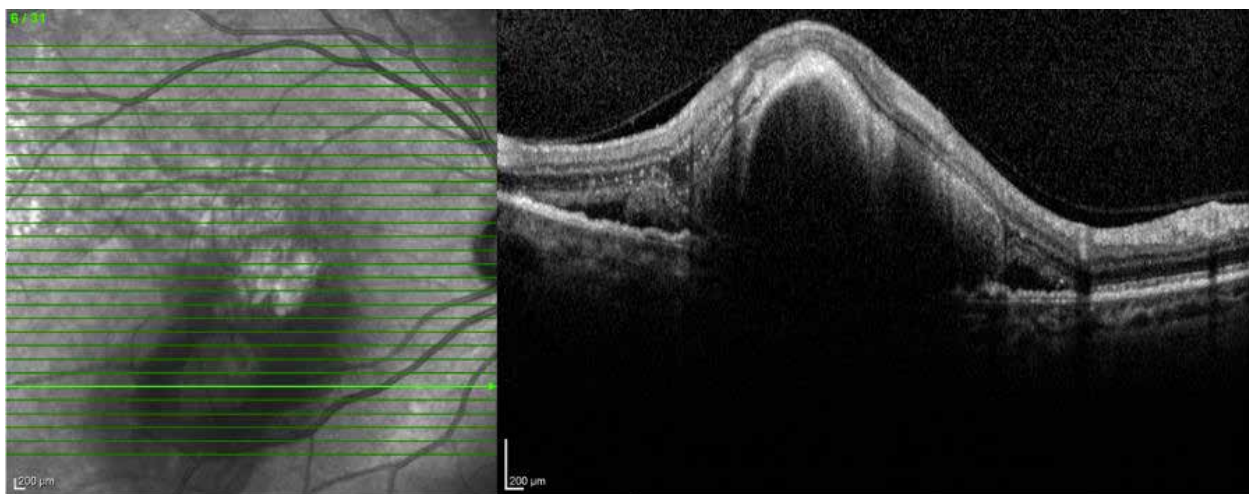


Figura 2: OCT de dominio espectral con la característica imagen de engrosamiento de la neuroretina, desprendimiento sero-hemorrágico de la misma y asociado a una disrupción del EPR. Paciente con 20/400 de AV en el pretratamiento.

Fisiopatología y Cuadro Clínico:

En el fondo de ojo se puede apreciar la Neovascularización Coroidea (NVC) como una elevación tisular gris verdosa; se cree que el color es debido a la hiperplasia del EPR como respuesta a la NVC. En otros casos, el desprendimiento de la retina neurosensorial, una hemorragia subretiniana o acumulación lipídica son la manifestación de la NVC. (Figura 3)

Los estímulos para que se produzca la NVC son diversos, lo cual justifica que en la actualidad se estén realizando investigaciones con sitios de acción (targets) múltiples, combinando fármacos, utilizando combinaciones farmacológicas o un fármaco, y radiación o laser. La presencia de macrófagos y linfocitos cerca de los desgarros

Figura 3. Desprendimiento exudativo-hemorrágico del neuroepitelio.



de la membrana de Bruch indicaría una probable participación como estímulo inicial, induciendo la liberación de colagenasas desde las células endoteliales. Los factores de proliferación más conocidos son: factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento fibroblástico (FGF), factor de crecimiento y transformación (TGF alfa y TGF beta), angiopoyetinas 1 y 2 y factor de

crecimiento endotelial vascular (VEGF). Este último es el más estudiado y el principal blanco de acción de las terapias antiangiogénicas actuales, describiéndose tres subtipos: el VEGF-A produce angiogénesis y aumenta la permeabilidad vascular, el VEGF-B tiene funciones vasculares y no vasculares, el VEGF-C produce linfangiogénesis y angiogénesis. (Tabla 2)

Tabla 2 :
Familia del VEGF

Miembros de la familia VEGF	Receptores	Funciones
“VEGF” (VEGF-A)	VEGFR-1 VEGFR-2 neuropilina-1	Angiogénesis Mantenimiento vascular
VEGF-B	VEGFR-1	No establecido
VEGF-C	VEGFR-2 VEGFR-3	Linfangiogénesis
VEGF-D	VEGFR-2 VEGFR-3	Linfangiogénesis
VEGF-E (factor viral)	VEGFR-2	Angiogénesis
PlGF	VEGFR-1 neuropilina-1	Angiogénesis Inflamación

Se trata de una glucoproteína, es un factor de crecimiento de unión a heparina, específico de las células endoteliales vasculares.

El VEGF fue identificado y descrito por Napoleone Ferrara y colaboradores en el año 1989. Es entendido como un factor de proliferación y realizan su secuenciación y lo clonan, nombrándolo VEGF. Posteriormente, se describen los distintos tipos de VEGF y, para el año 1993, el Dr. Ferrara utiliza anticuerpos monoclonales específicos contra VEGF, logrando la inhibición de crecimiento de tumores in vivo⁽⁵⁾.

Métodos de Diagnóstico

Los estudios complementarios han demostrado ser útiles en la detección, documentación y seguimiento de la DMRE. Las imágenes obtenidas por Tomografía de Coherencia Óptica de dominio espectral (SD-OCT), los resultados de la Retinofluoresceinografía (RFG) y la Autofluorescencia (AF) son de gran utilidad tanto para el diagnóstico como para el seguimiento y control post tratamiento de la enfermedad.

Evolución y Actualidad en el Tratamiento

El *Macular Photocoagulation Study (MPS)* intentó demostrar que, aplicando láser en membranas neovasculares yuxta y extrafoveales de bordes bien definidos, se disminuía la progresión de la DMRE húmeda. Se recomendaba el tratamiento para reducir el riesgo de pérdida visual grave y progresiva, y de escotoma de mayor tamaño. A pesar de ello, el riesgo de producir lesiones por la aplicación de láser y la posibilidad de continuar con la pérdida de visión eran una realidad⁽⁷⁾.

El *Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP)* demostró que se podía disminuir la progresión de la enfermedad aplicando terapia fotodinámica a pacientes con NVC subfoveal. El estudio se realizó en 22 centros de Europa y Norteamérica y se comparaba el tratamiento con placebo. Los pacientes más beneficiados fueron los que tenían una NVC predominantemente clásica y el efecto persistió al menos a 60 meses. Cabe destacar que, si bien el tratamiento disminuía la progresión, no producía

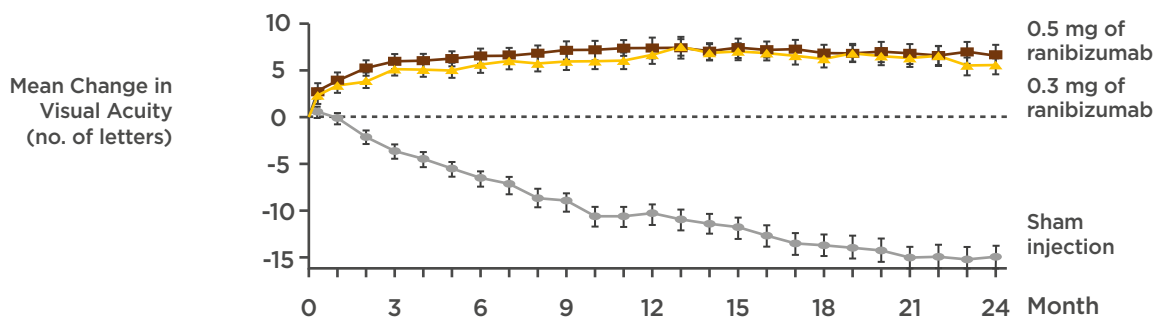
mejorías en la visión o síntomas previos⁽⁸⁾.

El *Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP)* se realizó para lesiones pequeñas subfoveales incluyendo pacientes con NVC oculta reciente, y además a pacientes con membrana neovascular subfoveal miópica. Los resultados también fueron comparados con placebo y, a 2 años, los resultados en lesiones pequeñas y en pacientes con baja agudeza visual de base fueron beneficiosos. Por el contrario, las lesiones de más de 4 diámetros discuales y con una visión inicial mejor de 20/50 tuvieron peor evolución con tratamiento que sin él⁽⁹⁾.

El estudio *VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (VISION)* fue realizado en centros de Europa y Norteamérica de forma prospectiva, aleatorizada y doble ciego. El objetivo era determinar si el Pegaptanib podía reducir la pérdida visual en pacientes con DMRE con NVC subfoveal al cabo de 1 año. Disminuyó la progresión de la enfermedad y se notificó un pequeño riesgo de endoftalmítis (1,3/paciente/año). Este antiangiogénico tiene una acción menos específica sobre el VEGF-A, actúa sólo sobre las isoformas de mayor tamaño y, actualmente, no se utiliza. Sin embargo, marcó el comienzo del uso intravitreo de agentes antiangiogénicos, al menos en cuanto a la notificación y publicación de resultados⁽¹⁰⁾.

La droga utilizada en más estudios al día de la fecha es el *Ranibizumab (Lucentis)* que es un fragmento de anticuerpo humanizado (origen murino) afin a los sitios de unión de todas las isoformas activas del VEGF-A. En julio del 2006 fue aprobado por la FDA para su uso intravítreo en las DMRE húmedas⁽¹⁾. El primer estudio realizado fue el *Minimally Classic/Ocult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the treatment of*

Neovascular AMD (MARINA) que demostró su efectividad en reducir la pérdida visual al utilizarlo mensualmente comparado con placebo y, lo más notorio fue que el 40% de los pacientes tuvieron una ganancia de 15 letras o más comparados con los pacientes que no recibieron el fármaco, revolucionando el tratamiento de la DMRE [12]. (Tabla 3)



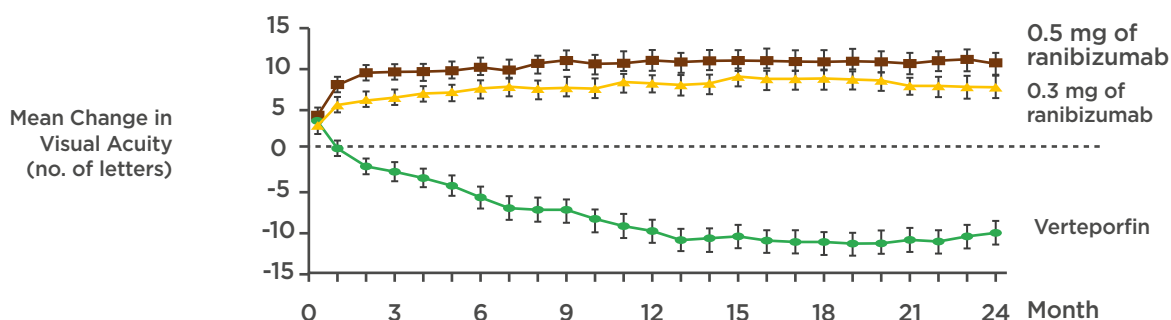
Mean Change from Baseline (day 7)	0.5 mg of ranibizumab	0.3 mg of ranibizumab	Sham injection
0	+2.6	+2.3	+0.6
3	+5.9	+5.1	-3.7
6	+6.5	+5.6	-6.6
9	+7.2	+5.9	-9.1
12	+7.2	+6.5	-10.4
15	+7.4	+6.9	-11.8
18	+6.8	+6.1	-13.6
21	+6.7	+6.2	-15.0
24	+6.6	+5.4	-14.9

Tabla 3: Se muestra la diferencia en el número de letras ganadas a lo largo del tiempo en los tres diferentes grupos. [MARINA Study Group].

Otro estudio interesante fue el *Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD (ANCHOR)*, comparando la reducción de pérdida visual en pacientes con NVC del ranibizumab y la terapia fotodinámica con verteporfina. Los resultados fueron significativamente superiores en el grupo de pacientes que recibió *ranibizumab*, el 90%

perdieron menos de 15 letras de su agudeza visual a los 2 años de tratamiento (contra 65,7% de los que recibieron TFD) y el 41% mejoró más de 3 líneas pasado dicho lapso de tiempo⁽¹³⁾. (Tabla 4)

El *Ranibizumab* se presenta en una concentración de 10 mg/ml en frasco ampolla para ser inyectado 0,05 ml (0,5 mg) en forma intravítreo⁽¹⁾.



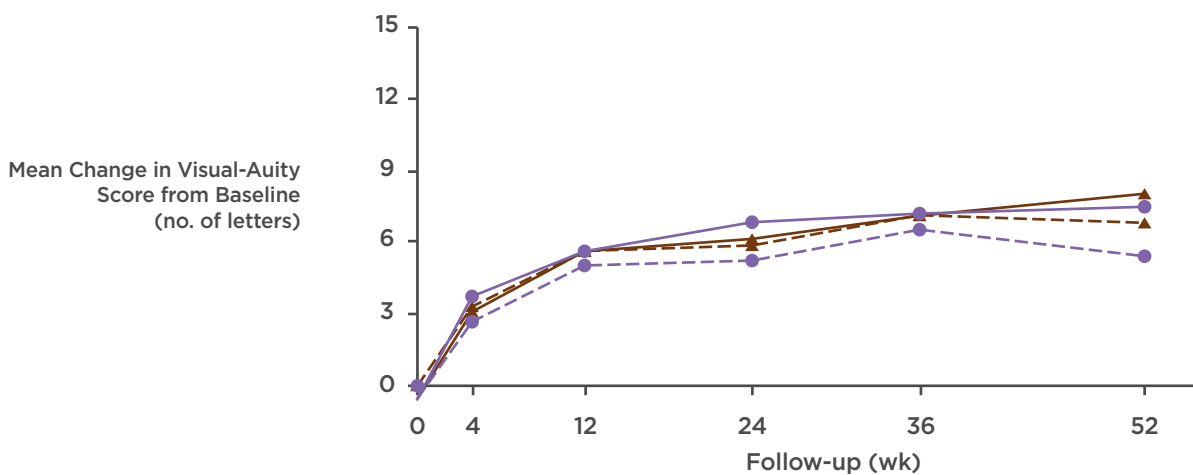
Mean Change from Baseline (day 7)	0.5 mg of ranibizumab	0.3 mg of ranibizumab	Sham injection
0	+4.6	+2.9	+3.9
3	+10.0	+6.8	-2.5
6	+10.6	+7.9	-5.6
9	+11.4	+8.1	-7.2
12	+11.3	+8.5	-9.6
15	+11.4	+9.4	-10.4
18	+11.1	+9.2	-11.2
21	+10.9	+8.4	-10.7
24	+10.7	+8.1	-9.8

Tabla 4: Se muestra la diferencia en el número de letras ganadas a lo largo del tiempo en los tres diferentes grupos. [ANCHOR Study Group].

El *Bevacizumab* (*Avastin*) es un anticuerpo monoclonal con más del triple del peso del *Ranibizumab* que, al igual que el primero, inhibe todas las isoformas del VEGF-A. Es un fármaco aprobado en el año 2004 para su uso en el cáncer colorrectal metastásico ⁽¹⁴⁾. Se ha utilizado para reducir la NVC administrado en forma sistémica, pero el uso intravitreo disminuye la dosis utilizada, aumenta su acción y disminuye sus efectos sistémicos y su costo ⁽¹⁵⁾. En el 2005, el Dr. P. Rosenfeld y colaboradores reportaron su uso intravitreo para la DMRE ⁽¹⁶⁾. Se reportaron aumentos leves de la tensión arterial asociados a su uso, pero su efectividad y seguridad han sido demostradas. El estudio colaborativo multicéntrico realizado en DMRE con NVC subfoveal (*Pan-American Collaborative Retina Study*) tuvo resultados similares en la agudeza visual final y el espesor macular central a dos años, utilizando dosis de 1.25 mg y 2.5 mg intravitreas ⁽¹⁷⁾. El estudio CATT (*Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials*) demostró que la eficacia de la droga en comparación con el *Ranibizumab* es equiparable, dentro de los límites especificados de no inferioridad por el estudio (5 letras) ⁽¹⁸⁾. Se estudiaron 1.185 pacientes, en forma prospectiva y randomizada, se dividieron en 4 grupos: *Ranibizumab* mensual, *Bevacizumab* mensual, *Ranibizumab* según necesidad y *Bevacizumab* según necesidad (pro renata); a su vez, al año los pacientes asignados a los grupos mensuales se reasignaron en forma

aleatoria a grupos mensuales o pro renata (pero continuando con la misma droga que utilizaron el año previo). La agudeza visual en los grupos de *Bevacizumab* y *Ranibizumab* fue equivalente durante los dos años. Ver Tabla 5. La dosificación pro renata requirió en promedio 10 inyecciones menos que la dosis mensual a los 24 meses, se observó mayor filtración en la RFG y edema en el OCT. Sin embargo, la agudeza visual final fue similar en todos los grupos. No hubo diferencias anatómicas ni funcionales a los 24 meses entre los pacientes que recibieron el primer año dosis mensuales y los que recibieron pro renata los dos años. No hubieron diferencias estadísticamente significativas en eventos embólicos arteriales ni en cantidad de muertes en los diferentes grupos, tal como fueron presentados los resultados en el reporte final ⁽¹⁸⁾. La posible existencia de diferencias en seguridad entre las drogas es aún un tema de controversia.

El *Bevacizumab* se comercializa en frascos de 4 ml y de 16 ml, por lo que hay que fraccionarlo sin diluirlo, uso intravitreo 0,05 ml (1,25 mg). El problema es que dicho fraccionamiento sea realizado bajo normas estrictas de seguridad y que no se altere la droga ⁽¹⁵⁾. En Argentina, aún no hay una normativa clara respecto de cómo fraccionar estos medicamentos para uso individual, ya que es un fármaco que tiene trazabilidad por paciente y, en general, con una ampolla se tratan varios pacientes.



Mean ± SE) Change in Visual-Auity Score from Baseline (no. of letters)

Ranibizumab monthly	+3.6 ± 0.5	+6.1 ± 0.7	+6.6 ± 0.8	+7.5 ± 0.9	+8.5 ± 0.8
Bevacizumab monthly	+4.3 ± 0.6	+6.1 ± 0.7	+7.3 ± 0.9	+7.7 ± 1.0	+8.0 ± 1.0
Ranibizumab as needed	+3.3 ± 0.6	-5.6 ± 0.7	+5.8 ± 0.7	+7.2 ± 0.7	+6.8 ± 0.8
Bevacizumab as needed	+3.2 ± 0.5	+5.6 ± 0.7	+5.8 ± 0.8	+7.1 ± 0.9	+5.9 ± 1.0

Tabla 5: *Ranibizumab* en marrón. *Bevacizumab* en lila. Administración mensual línea continua. Administración según necesidad línea discontinua. [CATT Research Group].

Si bien se demostró la efectividad de los antiangiogénicos, el inconveniente era el abandono en el tratamiento, el tiempo que insumía y los costos que ocasionaba la aplicación mensual durante 24 meses consecutivos. Esto hizo que surgieran alternativas en cuanto a la dosificación, vía de administración y características moleculares de la droga a administrar. En el año 2008, se publican los resultados del estudio PIER que se trató de un ensayo doble ciego, multicéntrico, comparativo. El objetivo fue evaluar la

efectividad y la eficacia del *Ranibizumab* intravitreo en el tratamiento de la NVC de pacientes con DMRE. Se aplicaron 3 dosis consecutivas mensuales, podían ser de *Ranibizumab* 0,3 mg; *Ranibizumab* 0,5 mg o placebo y luego en forma trimestral hasta completar un año. Los resultados marcaron una mejoría luego de la dosis de carga que descendía a la línea de base al año; la droga resultó segura. El estudio se prolongó durante un año más y mantuvo la agudeza visual igual que a los doce meses^(19,20). (Tabla 6)

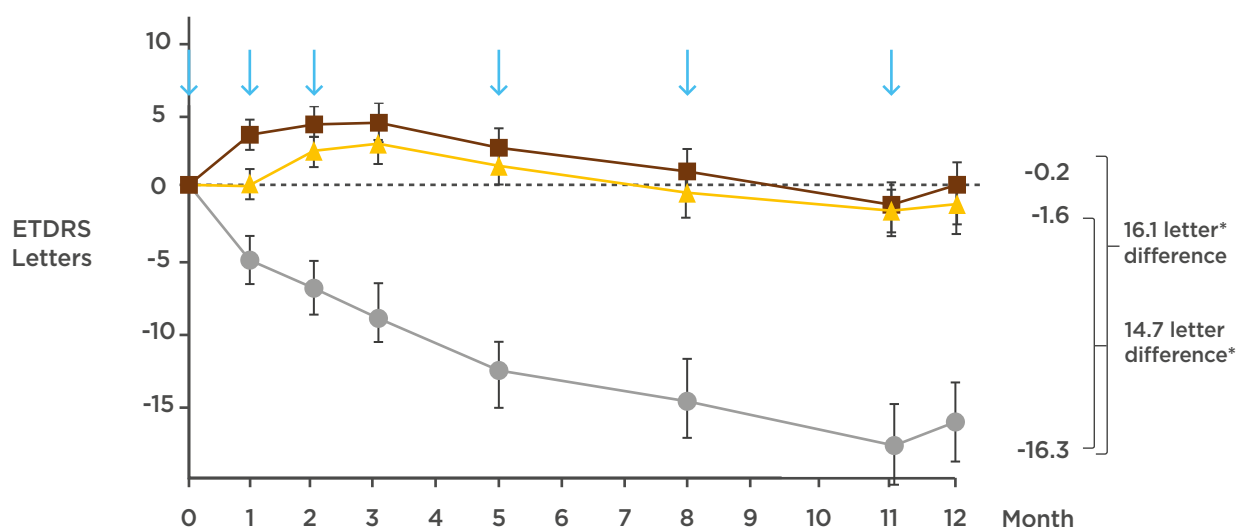


Tabla 6: Se muestra la mejoría en la agudeza visual alcanzada luego de realizar 3 inyecciones mensuales consecutivas, pero desciende si se aplican cada 3 meses. Simulación en gris. *Ranibizumab* 0.5 mg en marrón. *Ranibizumab* 0.3 mg en marrón claro. [PIER Study].

El estudio EXCITE fue multicéntrico, randomizado y doble ciego. Comparó la eficacia y la seguridad de administrar *Ranibizumab* intravitreo trimestral (dosis de 0,5 y 0,3 mg) con su aplicación mensual (0,3 mg). Los resultados a 12 meses fueron similares a los obtenidos en PIER, o sea la administración trimestral no tendría la eficacia de la mensual⁽²¹⁾.

El estudio *PrONTO* (*Prospective Optical Coherence Tomography Imaging of Patients with Neovascular AMD Treated with Intra-Ocular Ranibizumab*) utilizó una herramienta tecnológica para objetivar cambios que ameritaran nuevas dosis de antiangiogénico. Se realizó en un único centro de USA, fue prospectivo, no controlado y lo completaron 37 pacientes (de 40 que lo iniciaron). El objetivo fue evaluar la eficacia a largo plazo de un régimen de dosis variable. Se realizó por 24 meses. Se realizaron las primeras tres inyecciones

mensuales consecutivas de *Ranibizumab* 0,5 mg y luego se reinyectó si el espesor de la fovea aumentaba al menos 100 micras o si el paciente disminuía 5 o más letras en su agudeza visual. Durante el segundo año, se reinyectó si había cualquier incremento en el espesor foveal del OCT. Los resultados obtenidos fueron equiparables a los que arrojaron los estudios de aplicación mensual, demostrando la eficacia de este método. La principal ventaja es que se obtuvo una mejoría de visión a los 24 meses de 15 letras en el 43% de los pacientes utilizando solo 9,9 inyecciones en dicho período (contra 24 aplicaciones en los estudios previos)⁽²²⁾. A pesar de no tratarse de un estudio multicéntrico ni de tener un número de pacientes importante, es el primero que obtiene resultados similares a los obtenidos en el MARINA y el ANCHOR administrando un número menor de inyecciones.

Se empezó a utilizar la administración a demanda (“Pro re nata”) y los controles mensuales incluyendo imagen con OCT. Hay que aclarar que los resultados de otros estudios, utilizando similares criterios de reinyección, no han sido tan efectivos como el Pronto (SUSTAIN, por ejemplo).

Surge otra postura en el tratamiento de la DMRE. Distintos especialistas piensan que lo ideal sería hacer desaparecer el líquido intra y subretiniano y, sólo luego de obtenerlo, distanciar las visitas y reinyectar si vuelve a alterarse la agudeza visual y/o la imagen obtenida por OCT. Dicha postura se denomina tratar y prolongar (“Treat and Extend Regimen” TER), los resultados obtenidos alcanzan una eficacia similar a la aplicación mensual con menos consultas e inyecciones (8,3 en los primeros 12 meses y 7,45 en el segundo año), lo cual reduce significativamente los costos económicos⁽²³⁾. Sin embargo, el número de aplicaciones intravitreas supera las utilizadas en el estudio PrONTO, principalmente durante el primer año. En la actualidad, no existen estudios que comparen directamente el uso *prn* con el uso *ter*.

El *VEGF Trap-Eye (Aflibercept)* es una proteína de fusión humana. Se trata de la unión entre los dominios extracelulares de los receptores del VEGF 1 y 2 con la porción Fc de la IgG humana. La molécula formada bloquea específicamente al VEGF A, VEGF B y PlGF (factor de crecimiento placentario), se une con alta afinidad y en proporción 1:1. La actividad biológica del *VEGF Trap-Eye* es similar, en potencia y

duración, a la alcanzada por el *Ranibizumab*, si tomamos en cuenta el segundo año del estudio VIEW 1 y 2.

El *VEGF Trap-Eye (Aflibercept)* fue aprobado bajo el nombre comercial de EYLEA por la FDA en Estados Unidos de América para su uso intraocular en el tratamiento de la DMRE húmeda el 18 de noviembre de 2011. Fue debido a los resultados de los estudios VIEW que se detallan a continuación.

Los Estudios VIEW (*VEGF Trap-Eye Investigation of Efficacy and Safety in wet AMD*) son estudios prospectivos, multicéntricos, randomizados en doble ciego. El VIEW 1 se realizó en 180 centros de USA y Canadá, e incluyó a 1.217 pacientes; el VIEW 2 estudió a 1.240 de 180 centros de Europa, Latinoamérica y Asia. Se trató de un estudio de no inferioridad de 3 brazos de *VEGF Trap-Eye* comparados con *Ranibizumab* 0,5 mg mensual (en vez de *prn*). El *VEGF Trap-Eye* se administró: 0,5 mg mensual, 2 mg mensual y 2 mg bimestral (luego de 3 dosis mensuales consecutivas). Los resultados, en cuanto a la seguridad y a la eficacia, fueron similares entre las 2 drogas y la aplicación bimestral durante el primer año, después de tres dosis de carga, fue equiparable al *Ranibizumab* mensual. La prevención de pérdida moderada de la agudeza visual estuvo entre 94 y 96%, y la ganancia de letras fue alrededor de 8 en todos los grupos (excepto 2 mg de *VEGF Trap-Eye* que ganaron 11 letras). (Tablas 7 y 8). Los efectos adversos oculares, sistémicos y vasculares fueron frecuentes^(24,25).

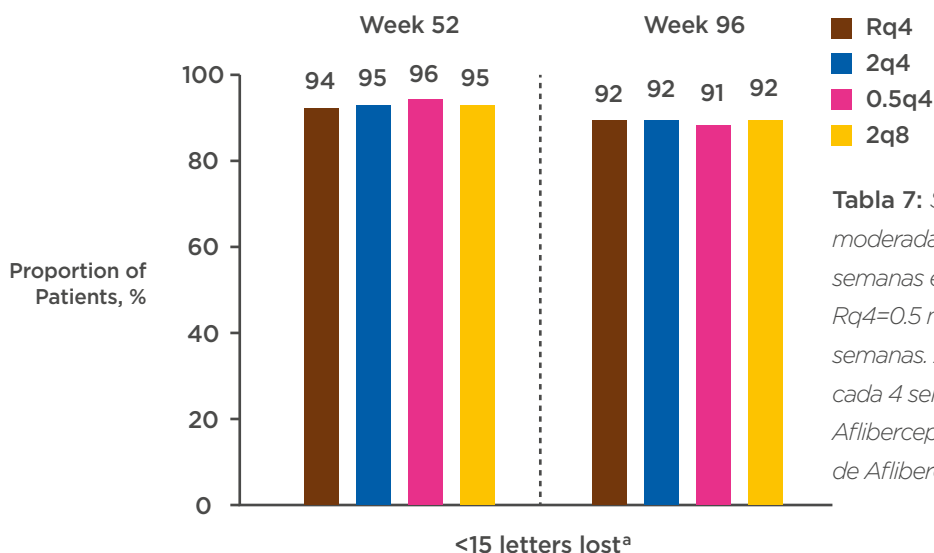


Tabla 7: Se muestra que la pérdida moderada de visión fue similar a 96 semanas en todos los grupos. Rq4=0.5 mg de Ranibizumab cada 4 semanas. 2q4=2 mg de Aflibercept cada 4 semanas. 0.5q4=0.5 mg de Aflibercept cada 4 sem. 2q8=2mg de Aflibercept cada 8 sem.

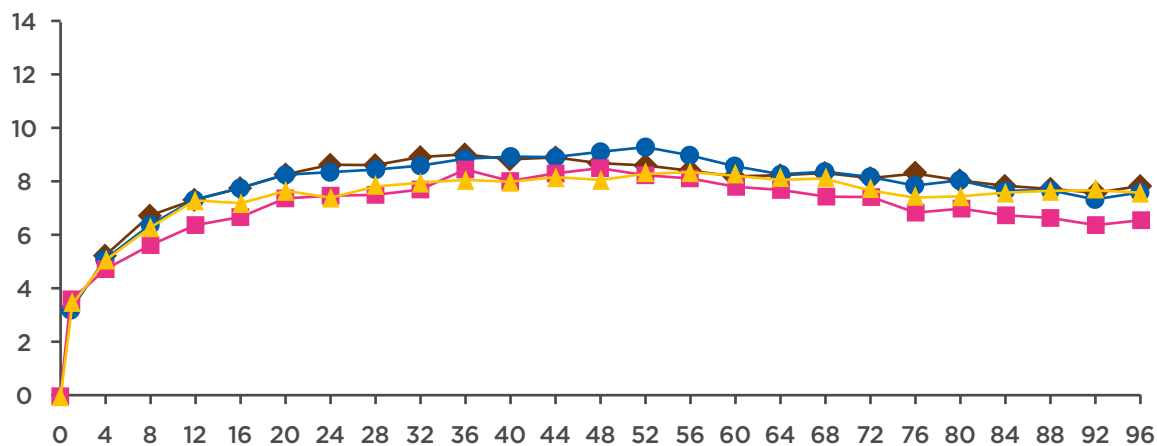


Tabla 8: La mejor agudeza visual alcanzada a las 96 semanas fue similar en todos los grupos. En marrón Rq4=0.5 mg de Ranibizumab cada 4 semanas. En azul 2q4=2 mg de Aflibercept cada 4 semanas. En rosado 0.5q4=0.5 mg de Aflibercept cada 4 sem. En amarillo 2q8=2mg de Aflibercept cada 8 sem. [VIEW Study].

La dosis recomendada de *Aflibercept (Eylea)* es de 2 mg (0,05 ml) intravítrea mensual los primeros tres meses, bimestral hasta el primer año y luego prn. Tener en cuenta en los controles la posibilidad de que se produzca una endoftalmítis y un desprendimiento de retina (como en otras inyecciones intravítreas)⁽²⁶⁾.

Conclusiones Finales:

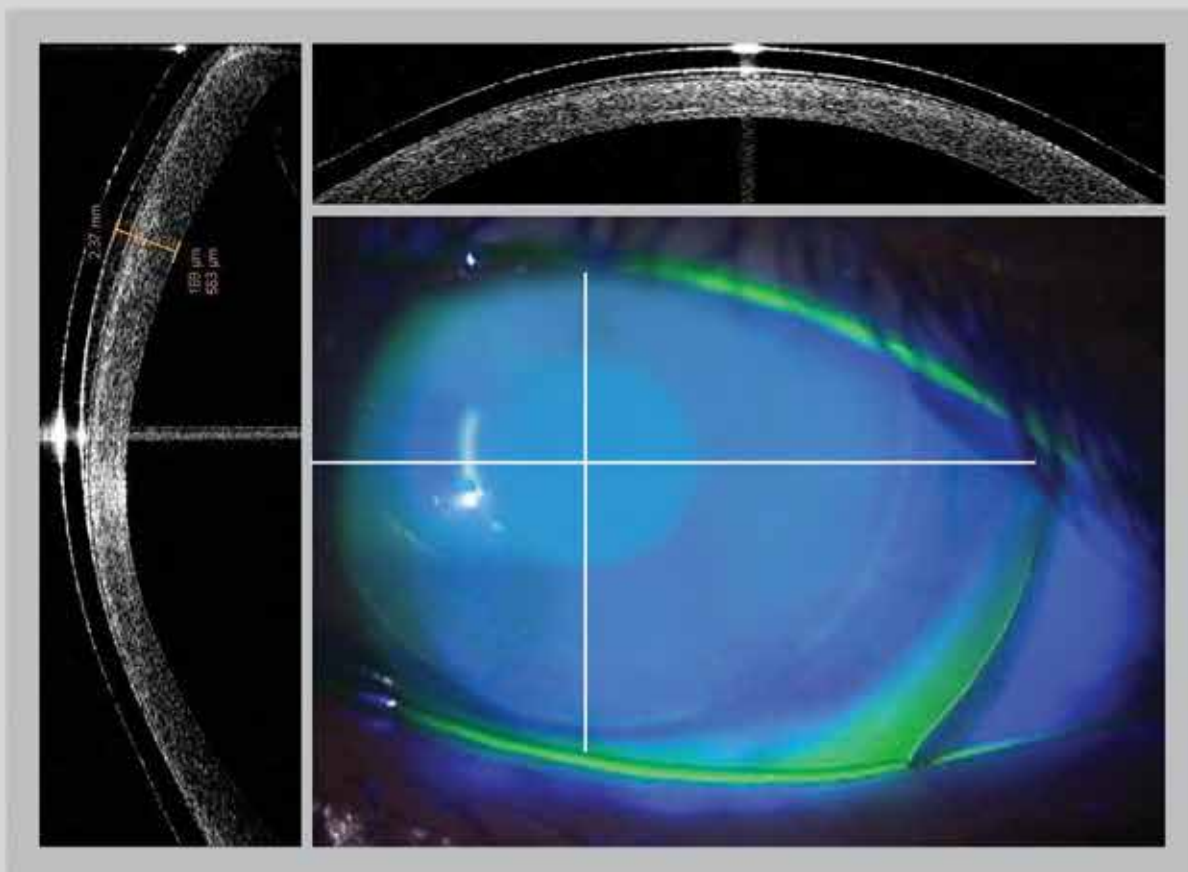
La tendencia actual parece ser lograr que el tratamiento pueda ser efectivo con la menor cantidad de dosis posibles. Esto se logrará con nuevas formas de administración, nuevas drogas o combinación de tratamientos. El objetivo principal de la terapéutica es lograr la estabilización en la Agudeza Visual de nuestros pacientes. Para la elección de la droga se deberá tener en cuenta la efectividad y seguridad de cada una de ellas minimizando los efectos adversos de acuerdo al paciente a tratar. Por último, debemos tener en cuenta la conveniencia del medicamento que está relacionada con la vía de administración y su posología, para la cual es de vital importancia una excelente relación entre el médico tratante y el paciente a tratar. Así, se podrá determinar la forma de administración del medicamento, ya sea en forma Fija Mensual, Pro Renata (PRN) o bajo el método de Tratar y Extender (*Treat and extend*).

Referencias

1. World Health Organization. *The Global Burden of Disease: 2004 Update*. Geneva, Switzerland; 2008.
2. Resnikoff S et al. *Bulletin of the World Health Organization*. 2004;82(11):844-851.
3. United Nations. *World Population to 2300*. New York, NY; 2004.
4. Preferred Practice Pattern. Guidelines. American Academy of Ophthalmology; 2011.
5. Kim KJ, Li B, Winer J, Armanini M, Gillet N, Phillips HS, Ferrara N. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumor growth in vivo. *Nature*. 1993;362:841-844.
6. Dandekar SS, Jenkins SA, Peto T, Bird AC. Autofluorescence imaging of choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmology* 2005;123(11):1507-13.
7. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy: five year results from randomized clinical trials. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1991;109:1109-1114.
8. Bressler NM; Treatment of Age Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age macular degeneration with verteporfin: two year results of 2 randomized clinical trials. TAP report 2. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:198-207.
9. Verteporfin Photodynamic Therapy Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age related macular degeneration: two year results of a randomized clinical trial including lesions with occult no classic choroidal neovascularization. VIP report 2. *Am Ophthalmol*. 2001;131:541-560.
10. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Feinsod M, Guyer DR; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2004;351:2805-2816.

11. Consenso Latinoamericano Sobre la Degeneración Macular Relacionada con la Edad. Sociedad Panamericana de Retina y Vítreo. Febrero 2012. Pág 39.
12. MARINA. Rosenfield PJ, Brown DM, Heier JS. Ranibizumab for neovascular age related macular degeneration. [2 year results of the MARINA study]. *N Eng J Med.* 2006;355:1419-1431.
13. Brown DM, Kaiser PK, Michels M; ANCHOR Study Group. Ranibizumab vs verteporfin for neovascular age related macular degeneration. *N Eng J Med.* 2006;355:1432-1444.
14. Retina y vítreo. AAO (American Academy of Ophthalmology). 2008-2009. Pág 88.
15. Consenso Latinoamericano Sobre la Degeneración Macular Relacionada con la Edad. Sociedad Panamericana de Retina y Vítreo. Febrero 2012. Pág 37.
16. Penha FM, Rosenfeld PJ. Management of Neovascular AMD. In: Age-related macular degeneration diagnosis and treatment. London: Springer, 2011; pág 78-98.
17. Intravitreal Bevacizumab for Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration at Twenty-four Months: The Pan-American Collaborative Retina Study. J. Fernando Arevalo, MD, FACS, Juan G. Sánchez, MD, Lihteh Wu, MD, Maria H. Berrocal, MD, Arturo A. Alezzandrini, MD, Natalia Restrepo, MD, Mauricio Maia, MD, Michel E. Farah, MD, Miguel Brito, MD, Manuel Díaz-Llopis, MD, Francisco J. Rodríguez, MD, Guillermo Reategui, MD, Juan Iturralde-Iraola, MD, Patricia Udaondo-Mirete, MD. *Ophthalmology* 2010;117:1974-1981 © 2010 by the American Academy of Ophthalmology.
18. Ranibizumab and Bevacizumab for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Two-Year Results. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth C, Redford M, Ferris FL 3rd. *Ophthalmology.* 2012 May 1. (CATT).
19. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, Shams N. *Source. Am J Ophthalmol.* 2008 Feb;145(2):239-248.
20. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. Abraham P, Yue H, Wilson L. *Am J Ophthalmol.* 2010 Sep;150(3):315-324.e1. Epub 2010 Jul 3.
21. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, Korobelnik JF, Schlingemann RO, Axer-Siegel R, Wiedemann P, Simader C, Gekkieva M, Weichselberger A. *Ophthalmology.* 2011 May;118(5):831-9. Epub 2010 Dec 13.
22. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, Davis JL, Flynn HW Jr, Esquiabro M. *Am J Ophthalmol.* 2009 Jul;148(1):43-58.e1. Epub 2009 Apr 18.
23. A treat and extend regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration clinical and economic impact. Gupta OP, Shienbaum G, Patel AH, Fecarotta C, Kaiser RS, Regillo CD. *Ophthalmology.* 2010 Nov;117(11):2134-40. Epub 2010 Jul 1.
24. Nguyen QD, Heier J, Brown D, et al. Randomized, double-masked, active-controlled phase 3 trial of the efficacy and safety of intravitreal VEGF trap-eye in wet AMD: one-year results of the View-1 study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:E-Abstract 3073.
25. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Kirchof B, et al. Primary results of an international phase III study using intravitreal VEGF trap-eye compared to ranibizumab in patients with wet AMD (VIEW 2). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:E-Abstract 1650.
26. EYLEA [package insert]. Tarrytown, NY: Regeneron Pharmaceuticals, Inc;2011.

EN ADAPTACIONES SIMPLES O COMPLEJAS



CASO POST-QUERATOPLASTIA ADAPTADO CON LENTE RGP SEMIESCLERAL DK 95
OBSERVADO CON OCT Y FLUOROSCOPIA

PFÖRTNER
CONTACTOLOGÍA - ÓPTICA

Primero su receta, después Pfortner

Próximamente

ILEVRO^{MR}

(Nepafenac suspensión
oftálmica) 0.3%

UNA VEZ AL DÍA

© 2014 Novartis. 474 121064 NPT121064LAC5

POTENCIA DONDE
USTED LA NECESITA

Consultas para prescripción contactarse a ALCON: 0800-555-4585

Alcon[®]
a Novartis company